EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE DYNAMISCHE THROMBOZYTEN-RETENTION UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER ACETYLSALICYLSÄURE MEDIKATION UND DES VON WILLEBRAND-JÜRGENS-SYNDROMS

Franz-Gerhard Heilmann

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546015_0064

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. H. SCHWIEGK

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE DYNAMISCHE THROMBOZYTEN-RETENTION UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER ACETYLSALICYLSÄURE - MEDIKATION UND DES VON WILLEBRAND - JÜRGENS - SYNDROMS

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München vorgelegt

von

Franz-Gerhard Heilmann

aus München

München 1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. M A R X
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. S C H W I E G K
Dekan: Prof. Dr. W. S P A N N
Tag der mündlichen Prüfung: 12. Jan. 1971

Fotodruck: Mikrokopie GmbH, 8 München 22, Bruderstraße 9

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

I. Zur Entdeckung der Thrombozyten

II. Zur Entwicklung der Thrombozyten-Adhäsionsbestimmungen

III. Einleitung

Teil A Theoretischer Teil

I. angewandte Methodik:

1. Thrombozyten-Zählung

2. Messung der dynam. Adhäsion bzw. Retention der Thrombozyten in vitro

II. Materialien

III. Versuchsbeschreibung

IV. Auswahl der Probanden

V. Kritische Bemerkungen zur Methodik der dynamischen Adhäsionsbestimmung

1. zum Glasperlenfilter

2. zur Thrombozytenzählung

3. Abhängigkeit der Methodik von verschiedenen Parametern

Experimenteller Teil

I. Bestimmung der dynam. Adhäsion eines Kollektivs

II. Statistische Auswertung

Teil B I. Vorbemerkungen

II. Bestimmung der dynam. Adhäsion unter Aspirinbelastung

III. Auswertung - Zusammenfassung - Diskussion

Teil C I. Bestimmung der dynam. Adhäsion bei Patienten mit v. WJS - Kasuistik

II. Auswertung - Zusammenfassung - Diskussion

III. Zusammenstellung der Ergebnisse

IV. Literaturverzeichnis

Zur Entdeckung der Thrombozyten:

1844 entdeckte DONNÉ Formelemente des Blutes, die er wegen ihrer Gestalt "globulins" nannte. HAYEM (1878) deutete sie irrtümlich als Hämatoblasten, was BIZZOZERO 1882 korrigierte, indem er sie als selbständige Formbestandteile des Blutes betrachtete, die weder von Leukozyten noch von Erythrozyten abzuleiten sind. Er nannte sie auch "Plättchen" und beschrieb ihre Funktion als für die Blutgerinnung und Retraktion notwendig. EBERTH und SCHIMMELBUSCH (24) veröffentlichten 1886 experimentelle Untersuchungen, in denen sie die Rolle dieser Zellen für die Genese der Thrombose betonten. DEKHUYZEN nannte diese Plättchen 1901 "Thrombozyten" im Hinblick auf ihre Funktion. Erst WRIGHT erkannte 1906 die Abstammung der Thrombozyten von den Megakariozyten des Knochenmarks.

Zur Entwicklung der Thrombozyten-Adhäsionsbestimmung

Die Fähigkeit der Thrombozyten, an Oberflächen, die vom gesunden Endothel der Gefäße abweichen, adhärieren zu können, ist als grundsätzlich wichtig für die Blutstillung und für die Genese von Thrombosen und Embolien erkannt worden. Diese Eigenschaft der Thrombozyten war es auch, die man metrisch darzustellen versuchte, um die hämostaseologische Analyse neben der Untersuchung der Gerinnungsfaktoren durch die Messung der Thrombozyten-Adhäsivität zu ergänzen.

1. BAAR UND SZEKELY (1929) bestimmten die Abnahme der Plättchenzahl im Plasma nach Lagerung in Glasgefäßen.
2. BAAR betrachtete 1941 diesen Test als erste Funktionsprüfung, die diese Plättcheneigenschaft näher beschreibt.
3. ROWNTREE und SHINOYA 1927, JOHNSON 1927, BEST et al. 1938 gaben Methoden zum Studium extrakorporaler Thrombosierungsvorgänge an, deren Prinzip darin bestand,

einen arterio-venösen Shunt über eine Glaskammer herzustellen, in der durch mikroskopische Beobachtung die Zahl der sich bildenden Thrombi pro Zeiteinheit verfolgt werden konnte, was in grober Annäherung der Thrombozytenadhäsion entsprach (semiquantitative Methode).

4. H. WRIGHT (1941) ließ Oxalatblut in einem Kölbchen mit Glasperlen rotieren und bestimmte den Abfall der Thrombozytenzahl in der Zeit (20-80 Min.), wobei er diesen mit dem Ausgangswert der Thrombozytenzahl verglich.

5. R. JÜRGENS und P. MORAWITZ (1930) benützten eine Methode (Kapillarthrombometrie) unter Verwendung von Nativvenenblut und einer innen aufgerauhten Glaskapillare als Kontaktfläche, eine Methode, die den von der Gerinnung und der Thrombozytenadhäsion abhängigen Thrombosierungszeitpunkt zum Maßstab nahm ("Thrombosezeit").

6. B. ROVATTI (1948) fing Nativvenen-bzw. Kapillarblut direkt in 12%-iger Magnesiumsulfatlösung auf, bestimmte die Thrombozytenzahl und verglich sie mit der Thrombozytenzahl, die er erhielt, wenn er dieselbe Blutprobe mehrfach in einer Leukozytenzählpipette aufgezogen und ausgeblasen hatte.

7. MOOLTEN und VROMAN (1949) filtrierten Citratblut durch eine genormte Glaswollschicht und ermittelten den Prozentsatz der hängengebliebenen Thrombozyten. (FEISSLY bezeichnete 1953 alle bisherigen Methoden als ungenügend. MAUPIN war der Ansicht, daß vom praktischen Standpunkt aus keine sichere Methode zur Erfassung der Thrombozytenadhäsion existiert.)

8. MARX und HILLIG (1953-1954) überschichteten Glasobjektträger mit Citratblut und bestimmten nach einer festgelegten Inkubationszeit nach genormtem Abspülen die am Glas klebenden Thrombozyten (statische Adhäsion).

9. MARX und DERLATH (46) berichteten 1957 von einer Versuchsanordnung (dynamische Kapillaradhäsiometrie), die es erlaubte, Doppelbestimmungen mit Differenzen von plus/minus

5 % durchzuführen, was eine bemerkenswerte Normierung im Vergleich zu den anderen Methoden darstellte, wenn auch die Kontaktfläche bei normierter Kontaktzeit direkt von der Blutviskosität abhängig war.

10. HELLEM (32) gab 1960 eine in vitro Methode an (dynamische Adhäsion), die darin bestand, Citratblut durch ein genormtes Filter aus Glasperlen zu pumpen und als Maß der Thrombozytenadhäsion die im Glasperlenfilter zurückgehaltenen Thrombozyten im Vergleich zum Ausgangswert zu nehmen. Durch die von ihm entwickelte Anordnung war es möglich, die Kontaktfläche und die Kontaktzeit konstant zu halten, was einen großen Vorteil gegenüber den anderen Methoden darstellte. Da diese Methode Grundlage unserer eigenen Untersuchungen war, wird an anderer Stelle näher darauf eingegangen.

11. BORCHGREVINK (8) (1961) arbeitete dagegen mit einer in vivo-Methode: Er brachte am Unterarm einen Standardisierten Schnitt von 1 mm Tiefe und 10 mm Länge an und verglich die Thrombozytenzahl der an dieser Wunde austretenden Blutstropfen mit der aus Venenblut. Die Differenz der Thrombozytehnzahl aus diesen Messungen repräsentierte die Zahl der Thrombozyten, die auf der Wundoberfläche zurück gehalten wurden, d. h. die adhärierten Thrombozyten.

12. SALZMAN (61) (1963) modifizierte die Anordnung HELLEMS, indem er jeweils beide Cubitalvenen punktierte -einmal mit und einmal ohne Dazwischenschaltung eines Glasperlenfilters - und daraus die Thrombozytenadhäsion aus Nativblut ermittelte.

13. MUCKLE wandelte 1964 die BORCHGREVINK'sche Methode ab, indem er durch einen Tropfen Silikonöl hindurch, den er vorher auf die Fingerkuppe brachte, mit einem Hämostilett einige Gefäße eröffnete und die daraus gezählten Thrombozyten mit der Thrombozytenzahl aus Venenblut verglich.

Einleitung

Wie aus der Gegenüberstellung und der Vielzahl der verschiedenen Methoden, die der Adhäsionsbestimmung der Thrombozyten dienen sollten, hervorgeht, konnte keine in jeder Hinsicht den Anforderungen genügen, die an eine wissenschaftliche Methode zu stellen sind: einen hohen Grad an Reproduzierbarkeit zu liefern, Konstanz der Meßgrößen zu sichern und physiologischen Bedingungen zu entsprechen. Um so erstaunlicher ist die Tatsache, daß es mit den bescheidenen Mitteln, die zur Verfügung standen, gelungen ist, durch systematisches Studium der Abhängigkeit der Thrombozytenadhäsion von Versuchs- und Blutkonstanten (R.MARX) (47) Aussagen über diese spezielle Fähigkeit der Thrombozyten zu machen, die es erlaubten, pathogenetische Zusammenhänge zu erkennen und differentialdiagnostisch zu nützen. Als Beispiel hierfür diene die Entdeckung einer Blutungsneigung (hereditäre Pseudohämophilie) im Jahr 1924 durch v. Willebrand, der folgende Befunde damit verband:

1. hämorrhagische Diathese mit Epistaxis, Zahnfleischblutungen, Genitalblutungen,
2. positiver Rumpel-Leede-Test,
3. genetische Fixierung des Defekts durch familiäres Auftreten,
4. starke Verlängerung der Blutungszeit (nach DUKE)

Seit dieser Erstbeschreibung durch v. Willebrand veränderte sich die Vorstellung von der Pathogenese dieser Krankheit mehrmals mit dem Fortgang der hämostaseologischen Analysemöglichkeiten (F.MARX 1969) (45). So kann man heute von v. Willebrand-Jürgens-Syndromen sprechen (BRÜGEL 1966) (20), die das System der verlängerten Blutungszeit gemeinsam haben, sich jedoch pathogenetisch unterteilen lassen in plasmatische Koagulationsdefekte, vaskulär bedingte Funktionsanomalien der Hämostase und thrombozytäre Form - und Funktionsdefekte.

Ein anderes Beispiel stellt die Blutungsneigung dar, die BALETTE (3) 1883 im Zusammenhang mit der Therapie von Salicylaten beobachtete. Von LINK (1943) und anderen Autoren (MEYER und HOWARD 1943, RAPOPORT et. al 1943, SHAPIRO 1944) wurde dieser Effekt einer Hypoprothrombinämie zugeschrieben, die durch Salicylsäure bei Ratten hervorgerufen werden konnte, ähnlich der "sweet-clover-disease" bei Rindern, die nach Aufnahme von verdorbenem Futter hämorrhagische Blutungen zeigten. Das wirksame Prinzip wurde aus Süßklee isoliert und als Dicumarol identifiziert, das als Antagonist des Vitamin K die Synthese von Blutgerinnungsfaktoren zu hemmen vermochte. Die Wirkung dieser Substanz auf molekularer Ebene beruht auf der Ähnlichkeit der "molekularen Gestalt" von Vitamin K und Dicumarol: dies bewirkt die kompetitive Hemmung eines Enzyms und führt funktionell zu einer Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien. LINK vermutete einen Umbau von Dihydroxycumarin zu Salicylsäure als Basis der Cumarin-Hypoprothrombinämie. WATSON und PIERSON (67) hielten dagegen die Hypoprothrombinämie nicht für signifikant genug, um die Blutungsneigung durch Salicylate erklären zu können. Eine andere Interpretation dieser Beobachtung gaben BOUNAMEAUX und KAUWENBERG 1954 (13), die eine Hemmung der kollagen-induzierten Aggregation der Thrombozyten durch Acetylsalicylsäure fanden, was möglicherweise über einen Einfluß auf die Entstehung des primären Verschlußthrombus zu einer Blutungszeitverlängerung führt.

Problemstellung

Der klinische Gesichtspunkt all dieser pathogenetischen Überlegungen berücksichtigt ihren Wert für die Diagnostik (hämorrhagische Diathesen) und Therapie (Thromboseentstehung) einer Störung der Hämostase.

Insbesondere stellt sich dieses Problem im Hinblick auf die Diagnostik der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome und den Effekt der Acetylsalicylsäure-Medikation bei Gesunden und bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese.

Diese Gegebenheiten nicht unter dem Symptom der verlängerten Blutungszeit zu betrachten, wie es andere Untersucher wie QUICK (58), NEIVERT, BLOOM, BEAMISH und zuletzt ZEMANEK (75) aus dem Labor von Professor MARX getan haben, sondern im Spiegel der Thrombozytenadhäsion (wie SALZMAN (61),MORRIS (52), O'BRIEN (16-19) u.a.), ist das Ziel der vorliegenden Arbeit.

Teil A

Theoretischer Teil

I. angewandte Methodik:

1. Thrombozyten-Zählung
nach FEISSLY-LÜDIN, modifiziert nach DERLATH.

Natives Kapillarblut oder durch Venenpunktion gewonnenes Citratblut (1:10 oder 1:5 mit 3.8 % Natriumcitratlösung versetzt) wird in eine Leucopipette bis zur Marke 0.5 aufgezogen. Es wird sofort eine 2 %-ige Novocainlösung (in Aq.dest.) nachgezogen und 5 Min. mit einer mechanischen Pipettenschüttelvorrichtung durchgemischt. Nach 15 Min. Lagerung bei Zimmertemperatur ist praktisch die vollständige Hämolyse der Erythrozyten eingetreten. Es wird nun eine Neubauer-Zählkammer in üblicher Weise nach Verwerfen der ersten 3 Tropfen beschickt und diese für 15 - 20 Min. zur Sedimentation der Thrombozyten in einer feuchten Kammer (Verhinderung der Austrocknung) belassen.

Unter dem Phasenkontrastmikroskop werden die Plättchen in 5 großen Quadraten mit insgesamt 80 Feldern ausgezählt. Die erhaltene Zahl wird bei Verwendung von Nativblut mit dem Faktor 1000, bei Citratverdünnung mit 1200, bei Citratverdünnung 1:10 mit 1100 multipliziert, um die Thrombozytenzahl pro mm^3 zu erhalten.

Normbereich: 150000 - 390000 / mm^3.

2. Messung der dynamischen Thrombozytenadhäsion in vitro

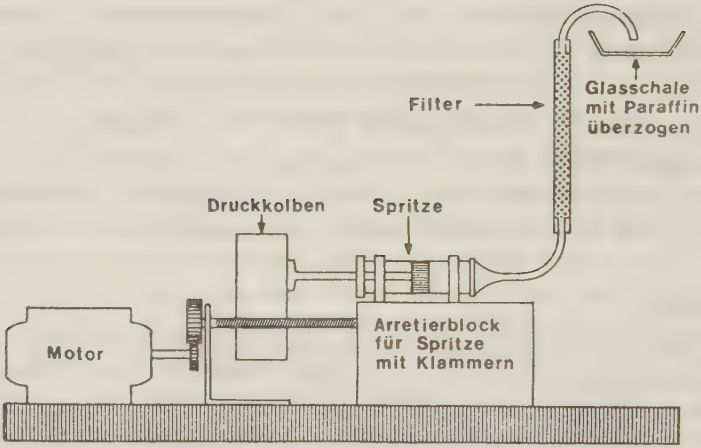
Wir verwendeten die von HELLEM (32) 1960 angegebene Methode in der Modifikation nach R. MARX - GROSSPETER (29), deren Vorteil in der erheblich grösseren Kontaktoberfläche besteht, da kleinere Glasperlen (0,47 mm Ø "Salzmanperlen") verwendet werden und -wie GROSSPETER (29) nachgewiesen hat - durch Verwendung von 2 ccm-Spritzen die Streubreite der Adhäsionswerte durch Verlängerung der Kontaktzeit abnimmt.

Im Gegensatz zu HELLEM untersuchten wir jeweils eine Blutprobe ohne Citratzusatz -wie dies SALZMAN (61) 1963 angegeben hatte - um einen Vergleichswert mit Nativblut zu erhalten.

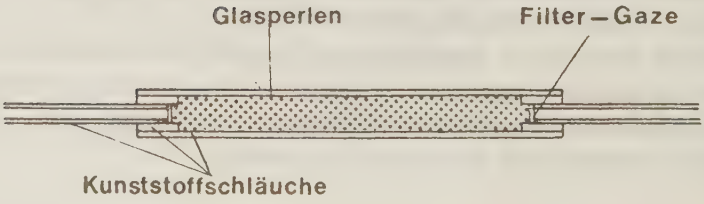
Prinzip:

Die Plättchenadhäsion wird in Citratblut,mit einer konstanten Konzentration von Citrat im Plasma bestimmt. Durch einen elektrisch angetriebenen Druckkolben wird die Blutprobe über den Kolben einer Spritze mit gleichmäßiger Geschwindigkeit durch ein normiertes Glasperlenfilter (konstante Oberfläche) getrieben, wobei die Reduktion der Plättchenzahl nach Passage der Glasperlensäule als ein Maß für die Thrombozytenadhäsion genommen wird (Retentionstest). HELLEM (32) ist der Ansicht, daß der Verlust der Plättchen im wesentlichen durch Adhäsion der Thrombozyten an der Oberfläche der Glasperlen zurückzuführen ist und nicht durch die Bildung von Agglomeraten, was nicht unwidersprochen geblieben ist.
HELLEM jedenfalls gibt mikroskopische Untersuchungen der Perlen nach Passage des Blutes an, wobei weder Fibrinfäden, die Thrombozyten festhalten könnten, noch Agglomerate von Thrombozyten (TZ) zu beobachten waren.

Versuchsanordnung zur Bestimmung der dynamischen Adhäsion in vitro



1) Abbildung des Motors



Glasperlenfilter nach Hellem

2) Abbildung des Filters

nach Grosspeter

II. Materialien

1. Infusionspumpe:

Wir verwendeten ebenso wie GROSSPETER prinzipiell dasselbe Antriebsaggregat wie HELLEM mit konstanter Drehzahl und gleichbleibender Übersetzung vom Elektromotor zum Druckkolben, was über das verwendete Filtersystem eine konstante Kontaktzeit ermöglichte.

2. Glasperlenfilter:

Es besteht aus 5 g fettfreier Glasperlen mit einem mittleren Durchmesser von 0,47 mm (Minesota Mining Co "Superbrite", type 070; nach eigenen mikroskop. Messungen Abweichung von plus-minus 0,03 mm. Ein Gramm enthält etwa 7330 Perlen, die eine Gesamtoberfläche von 50,7 cm^2 haben. 3 - 10 % dieser Perlen zeigen eine Abweichung von einer idealen Kugelgestalt (SALZMAN) (61). Die Glasperlensäule wurde nach beiden Seiten hin mit Seidengaze verschlossen. (GG 48 Dufour & Comp. Thal, Schweiz), um ein Herausfallen der Perlen zu verhindern. Diese wurde mit "Uhu-hart" (H. u. M. Fischer-Bühl/Baden) auf den zu- bzw. abführenden PVC-Schlauch geklebt. Siehe Zeichnung!

A = Glasperlen

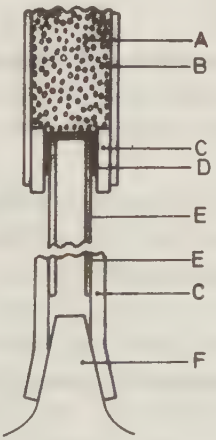
B = PVC-Schlauch (Filterstück)

C = Verschlußstück (Silikonschlauch)

D = Seidengaze

E = Ansatzstück (PVC-Schlauch)

F = Spritzenkonus



3. Schlauchsystem:

Der Schlauchteil, der zur Aufnahme der Glasperlen bestimmt war, bestand aus Polyvinylchlorid (Hersteller: Guttasyn-Plastic, Qualität S 45, Farbe Nr. 111, Abmessung: Profil 4 x 1 1/2, Toleranz nach DIN 16940 bei 2-3 mm Ø Toleranz plus-minus 0,3 mm, bei 3-6 mm Ø plus-minus 0,4), das Verschlußstück aus einem Silikonschlauch, das Ansatzstück ebenso aus PVC.

4. Spritzen:

Bei der Durchführung der Versuche verwendeten wir grundsätzlich 2 ccm - Einmalspritzen (Braun-Melsungen 2 ccm Einmalspritzen - Steril, hergestellt aus Polypropylen).

5. Nadeln:

Um ein möglichst hohes Maß an Standardisierung der Versuche zu erreichen, führten wir die Venenpunktion generell mit demselben Nadeltyp durch:

B. Braun Melsungen Einmalkanüle "Jintan"
steril, Record Nr. 12
0,70 x 32 mm 22 G,
Ansatz aus Polypropylen

6. Zählkammern:

Zur TZ-Zählung wurden alkoholgereinigte Neubauer-Zählkammern verwendet.

7. Pipetten:

Die Aufnahme der einzelnen Blutproben erfolgte mit Leucopipetten (Hersteller: Brand Blaubrand, colordur, Classe A, plus-minus 3%)

8. Mikroskop:

Zeiss-Phasenkontrast-Mikroskop Phako 2 / Obj. 16

9. Novocain:

Zur Hämolyse der TZ wurde Novocain (Sol.Novocain.hydrochlorici 2 % sterilisiert) verwendet.

10. Citrat:

Bei der Gewinnung von Citratblut legten wir in den Spritzen 0,2 ml 3,8 %-iges Natriumcitrat (Sol. Natr. citric. 3,8 % -(sterilisiert) vor.

11. Labortemperatur:

Diese betrug 20° C mit geringen Schwankungen.

12. Kontaktzeit:

Wir legten sie fest als die Zeit, die während der Passage der Glasperlensäule durch die Blutsäule vergeht. Die Zeit, die verstreicht, um die Blutsäule durch die zu- und abführenden Schläuche zu treiben, wurde nicht als Kontaktzeit gewertet. Die Kontaktzeit betrug bei unserer Versuchsanordnung 42,6 Sek. Sie wurde mit Stoppuhren ermittelt.

13. Laboruhren:

Die Messung der Zeitintervalle zwischen Blutentnahme und Passage der Blutprobe im Glasperlenfilter erfolgte durch die üblichen Laboruhren mit Läutwerk, die sofort nach Blutentnahme auf die Lagerungszeit eingestellt wurden.

14. Petrischalen:

Das Auffangen der Blutproben vor bzw. nach Passage des Filters geschah in paraffinierten Petrischälchen mit planem Boden.

15. Feuchte Kammern:

Zur Sedimentation der TZ wurden die beschickten Zählkammern in sog. feuchte Kammern gelegt, um sie vor Austrocknung zu schützen. Diese bestehen aus innen mit feuchtem Filterpapier ausgelegten Glasbehältern, in denen ein Dampfdruck erzeugt wird, der erfahrungsgemäß ein meßbares Austrocknen der Zählkammern für etwa 30 Min. verhindert.

16. Acetylsalicylsäure:

Wir verwendeten zur Durchführung der Salicylsäure-Belastung ASPIRIN^{R}-Tabletten (Bayer), die je 0,5 g Acid.acetylsalicylic. enthalten.

III. Versuchsbeschreibung:

Von allen Probanden wurden vor der Ausführung der Versuche eine Anamnese erhoben. (Siehe IV Teil A). Ihnen wurde, soweit es die organisatorische Durchführung der Versuche erlaubte, vor der Venenpunktion eine Verschnaufpause von etwa 15 Min. (Ausfüllen des Fragebogens, eigene Befragung usw.) eingeräumt, weil sie sich durch das Labyrinth der Klinik in das im II. Stockwerk gelegene Labor begeben mußten. Bei allen Probanden wurden 4 Adhäsionswerte bestimmt:

1. Nativwert sofort (N_s)
2. Citratwert sofort (C_s)
3. Citratwert 5 Min. (C_5)
4. Citratwert 15 Min. (C_{15})

In alle dafür speziell gekennzeichneten Einmalspritzen wurde 0,2 ml 3,8%-iges Natriumcitrat vorgelegt (1 Teil 3,8%-ige Natriumcitratlösung plus 9 Teile Blut), mit Ausnahme der Spritzen, die für den Nativwert bestimmt waren. Den Spritzen für den 5 bzw. 15 Min.-Wert wurde eine gleichgekennzeichnete Laboruhr bzw. eine Stoppuhr beigelegt, um erstens Verwechslungen der Probanden zu vermeiden und um zweitens sofort nach Entnahme des Blutes das für diese Probe vorgesehene Zeitintervall genau messen zu können. Die Reihenfolge der Abnahme geschah nach gleichem Schema: N_s, C_s, C_{15}, C_5, die Abnahme selbst erfolgte meist durch versierte Hilfspersonen.

Die Stauung zur Venenpunktion wurde erst unmittelbar vor Entnahme des Blutes und nach Verdunstung des zur Desinfektion der Punktionsstelle verwendeten Alkohols angelegt, um eine starke vasale Schmerzreaktion (Gefäßconstriction) zu vermeiden, die entsteht, wenn auf die Haut gebrachter Alkohol mit der Spitze der Punktionsnadel an das Endothel gelangt. War ein Punktionsversuch mißglückt, wurde er entweder am anderen Arm wiederholt, oder nicht gezählt. Bei Luftaspiration über eine undichte Spritzen-Kanülenverbindung wurde die ent-

sprechende Probe verworfen. Von C_s und N_s, die sofort nach Entnahme 2-3 mal zur besseren Durchmischung umgekippt wurden, wurden 2 Tropfen in bereitstehende Petrischälchen gegeben (zur Bestimmung der TZ-Zahl vor der Passage), die Spritzen selbst jedoch sofort in den Druckkolben gespannt, wo beide Proben gleichzeitig der Filterpassage unterworfen wurden. Dieser Vorgang nahm vom Zeitpunkt der Abnahme an etwa 20 Sec. in Anspruch. Während der Passage der Blutproben im Filter wurde von den zwei vorliegenden Proben jeweils eine Leukopipette gefüllt, und zwar bis 0,5 mit Blut und bis 11 (Verhältnis 1:20) mit 2 %-iger Novocainlösung zur Hämolyse der TZ. Diese Pipetten wurden nach Füllung in eine vorbereitete Ablage gegeben, um Verwechslungen zu vermeiden. C_5und C_{15}wurden jeweils nach 5 bzw. 15 Min. in derselben Weise verarbeitet.

Die Hämolysedauer legten wir nach FEISSLY-LÜDIN (siehe TZ-Zählung) mit 15 Min. fest; Überschreitungen dieser Zeit nahmen wir bis zu 35 Min. hin, wenn es der Versuchsablauf nicht anders gestattete. Nach Hämolyse schüttelten wir die einzelnen Proben in einer mechanischen Pipettenschüttelvorrichtung 3-5 Min. durch, ehe wir damit-nach Verwerfung der ersten 3 Tropfen-die wiederum gekennzeichneten Neubauer-Zählkammern beschickten. Diese wurden sofort nach Füllung 15-20 Min. zur Sedimentation der TZ in eine feuchte Kammer gegeben.

Um den Zählungsfehler möglichst klein zu halten und bei der Auszählung der TZ eine suggestive Auswahl der auszuzählenden Felder, die bei der Auszählung von nur 5 großen Quadraten (wie dies bei der Zählung der TZ geschieht) gegeben wäre, zu vermeiden, wurden 15 große Quadrate mit insgesamt 240 Feldern ausgewertet. (Mit Neid gedachten wir in diesem Augenblick den laboratoriumstechnischen Möglichkeiten von JÜRGENS, LEHMANN und ERIKSSON (41), die nach eigenen Angaben mit einem elektronischen Teilchenzähler zur TZ-Zählung etwa 17 Sec. benötigen.) Dabei lag die Zahl der ausgezählten TZ vor der Passage zwischen 400 und 700 je Probe. Die erhaltenen Zählwerte wurden auf dem Fragebogen vermerkt, ohne zunächst ausgewertet zu werden, d.h. es erfolgte keine Berechnung der für

den einzelnen Probanden jeweils ermittelten Adhäsionswerte. Die Auswertung erfolgte erst, nachdem die einzelnen Versuchsreihen beendet waren. Dieser "Blindversuch" schien uns neutralere Ergebnisse zu liefern als ein unweigerlich mit projektiven Erwartungen belastetes Ergebnis, wie dies bei sofortiger Auswertung der Versuche der Fall gewesen wäre.

Aspirinbelastung

Den Probanden wurde 1,5 g Aspirin ^{R}(3 Tabl.) überlassen, mit der Auflage, die Tabletten mit Flüssigkeit 2 Stunden vor dem vereinbarten Versuchszeitpunkt einzunehmen und diese Zeit für den Fragebogen festzuhalten. Die Auswertung ergab, daß der festgelegte Zeitraum von 2 Stunden zwischen Einnahme der Tabletten und Venenpunktion bis auf Abweichungen von 15 Min. eingehalten werden konnte. Wir wählten als Intervall 2 Stunden und als Dosis 1,5 g Aspirin, um zum einen Vergleichsmöglichkeiten zu den Ergebnissen von ZEMANEK zu bekommen, der diese Versuchsanordnung so gewählt hatte, zum anderen, um den experimentellen pharmakologischen Untersuchungen über die Kinetik des Aspirins im Hinblick auf Resorption, die Höhe des wirksamen Blutspiegels und die Ausscheidung zu genügen. Damit befinden wir uns im Einklang mit anderen Untersuchern (O'BRIEN (16-19), SALZMAN (61) et al.), die die Wirkung des Aspirins auf TZ mit Dosen zwischen 1-2 g studiert haben.

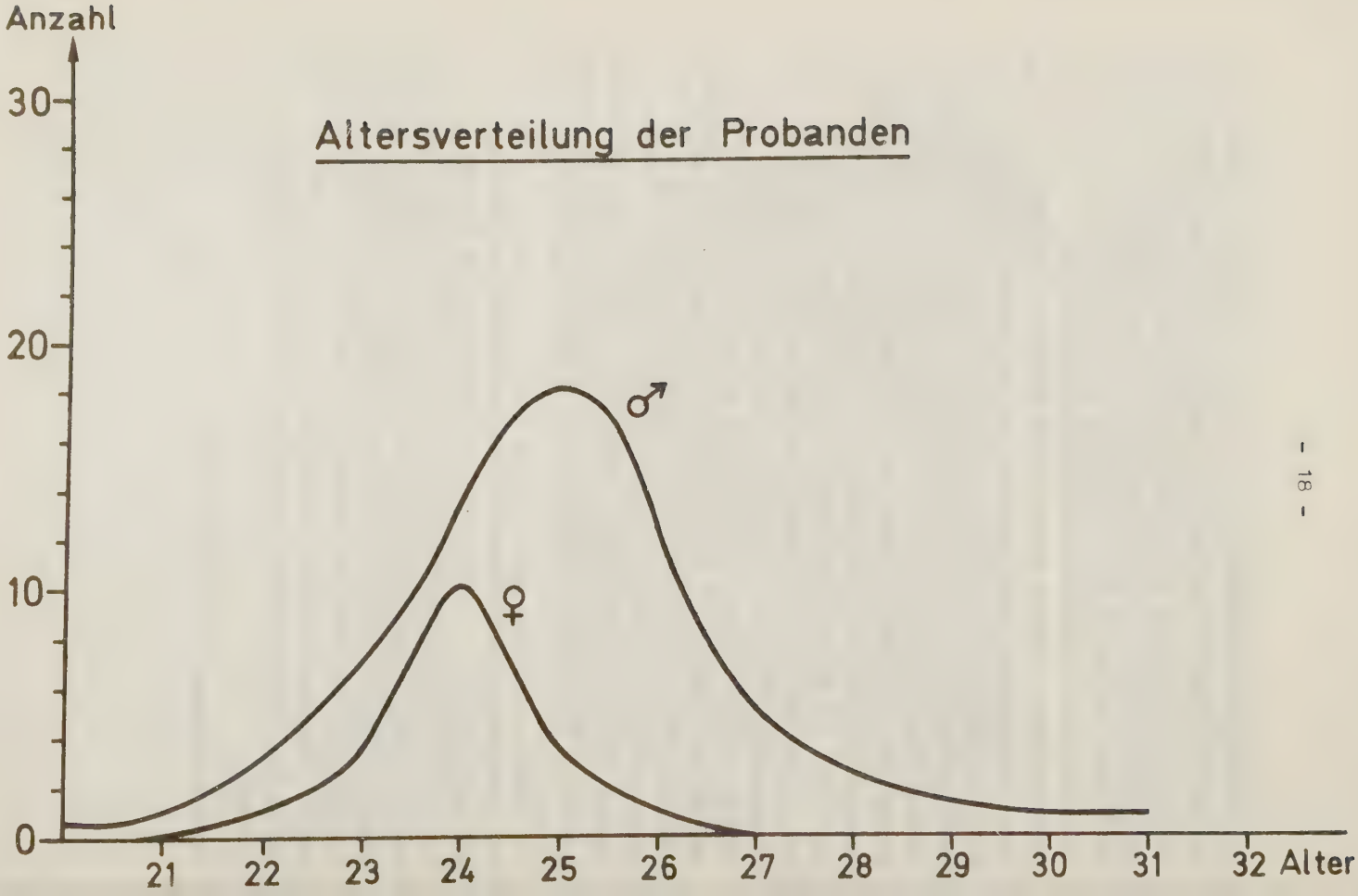
Die Adhäsionsbestimmungen bei Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndrom und hämorrhagischer Diathese wurden an ausgewählten Patienten vorgenommen, die dem großen Patientenkreis der hämostaseologischen Ambulanz von Professor R. MARX angehören.

IV. Auswahl der Probanden

Wir untersuchten 68 Personen (78% männlich, 22% weiblich) ohne und 52 Personen (81% männlich, 19% weiblich) mit Aspirinbelastung, deren Altersgipfel bei männlichen Individuen 25 Jahre, bei weiblichen 24 Jahre betrug. Alle Probanden - ausnahmslos Medizinstudenten und -studentinnen - wurden anamnestisch überprüft in Form eines Fragebogens, der besonders auf die Symptomatologie von hämorrhagischen Diathesen ausgerichtet war: verstärkte Blutungsneigung, Hämatome, petechiale Blutungen, Zahnfleischbluten, häufiges Nasenbluten, starke Blutungen nach Zahnextraktionen und Tonsillektomien, Menorrhagien, Metrorrhagien, Magen-Darmblutungen, starke Blutungen nach Operationen, Blutungen bei Eltern bzw. Großeltern oder Geschwistern. Wir legten Wert auf die Angabe der genauen Menge täglich eingenommenen Nikotins (Anzahl der Zigaretten, Pfeifenfüllungen,usw.) und Alkohols (Art, Menge) oder anderer Genußmittel (Coffein), weil Wirkungen auf das System der Hämostase (Fibrinolyse) aus der Literatur bekannt sind (FEARNLEY (26), FERGUSON, RUX, v.INGERSLEBEN (36). Daneben hielten wir Allergien, Impfungen, Hepatitiden gesondert fest, ebenso andere früher abgelaufene Krankheiten.

Der Einnahme von Medikamenten (Ovulationshemmer, Salicylate,Analgetika, Vitamin C usw. widmeten wir, da wir uns der leichten Zugänglichkeit in Form von Ärztemustern usw. bewußt waren, besonderes Augenmerk, um definierte Bedingungen im Hinblick auf die Aspirinbelastung zu erhalten. Angaben, die im Sinne des Fragebogens positiv ausfielen, wurden jedesmal festgehalten und bei der Auswertung der Kollektive berücksichtigt ("positive" Anamnese, "negative" Anamnese).

Siehe Zeichnung "Altersverteilung".


Anzahl
30
20
10
0
Altersverteilung der Probanden
♂
♀
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32 Alter

V. Kritische Bemerkungen zur Methodik der "dynamischen TZ-Adhäsionsbestimmung":

1. Zum Glasperlenfilter:

Die erreichbare Literatur über die Messung der dynamischen TZ-Adhäsion nach HELLEM offenbart eine Fülle von Modifikationen der ursprünglichen Technik, die einen Vergleich der Ergebnisse nur bedingt zulassen. Diese Feststellung erklärt auch die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse der dynamischen Adhäsionsbestimmung im Hinblick auf das v. Willebrand-Jürgens-Syndrom. So beschrieb HELLEM 1960 die TZ-Adhäsion von 15 Personen mit v. W.J.S.; bei 10 Personen bezeichnete er sie als normal, während er bei 5 Personen Werte unter der Norm fand, was er durch den niedrigen Hämatokrit erklärte.
SALZMAN fand 1963 die TZ-Adhäsion bei v. WJS dagegen deutlich erniedrigt, ebenso wie ZUCKER 1963, die ihre Ergebnisse aber nicht reproduzieren konnte. Diese oben angeführten Veränderungen schließen

verschiedene Kontaktzeiten (HELLEM 30 Sec., SALZMAN 40-50 Sec., BENETT 24,5 Sec.,GROSSPETER 77 Sec.)

ebenso ein, wie

alterierte Perlen (HELLEM wusch die Glasperlen in Natriumcarbonat und bewahrte sie 25 Stunden in Chromschwefelsäure auf, ehe er diese nach Spülung in destill. Wasser 24 Stunden bei 120 °C trocknete.
SALZMAN gibt eine TZ-Retention im Filter von Null an, wenn die Glasperlen silikonisiert werden),

Schlauchsysteme wechselnden Materials und unterschiedlichen Durchmessers,

Verwendung anderer Glasperlenmengen (SALZMAN 1 g, HELLEM 5 g),

Glasperlensorten (SALZMAN: Minesota Mining, Superbrite, type 070
HELLEM: Reflex Perlen 31/7, Dragon-Werke) und

Glasperlengrößen: (SALZMAN: 0,47 Ø mm, HELLEM: 0,70 Ø mm).

In der Tat ist die Normierung der Filter als konstante Oberfläche ein Problem, das gut zu lösen sehr schwierig ist. Dieses Problem beginnt bei Verwendung von PVC-Schläuchen, bei deren Fertigung nach DIN 16940 eine Toleranz von plus-minus 0,3 mm bei Schläuchen mit 2-3 mm Durchmesser und von plus-minus 0,4 mm bei 3-6 mm Durchmesser erlaubt ist.

Um diese Abweichung, die auch innerhalb einer Charge gegeben war, möglichst klein zu halten, maßen wir das Lumen jeweils aus bzw. definierten es in bezug auf die Passung mit dem Silikonschlauch des Verschlußstückes, der mit wesentlich geringerer Toleranz hergestellt wird.(Davon abweichende Schlauchteile wurden verworfen). Durch diese Manipulation und durch Einwiegen von 5 g Perlen in jeweils neue Chargen von PVC-Schläuchen zur Kontrolle war es uns möglich, bei der Herstellung der Filter diese nach Schlauchlänge (21,5 cm) zu normieren (und nicht nach Gewicht, was genauer wäre, aber jeweils das Einwiegen von exakt 5 g Perlen nötig gemacht hätte) und damit eine den praktischen Bedürfnissen dieses Versuchs angemessene konstante Oberfläche zu erhalten. Das andere Problem bestand darin, Füllungsdefekte der nach Länge definierten Filter zu vermeiden. Es konnte durch folgende Beobachtung gelöst werden: wurden die Schläuche (pro Charge 25 m) in die für den Versuch nötige Filterlänge zerschnitten und gleich mit Perlen gefüllt, blieben viele der Perlen an der "feuchten" Innenfläche der Schläuche kleben und täuschten eine Perlenfüllung vor, die als Füllungsdefekt nicht zu erkennen war, wenn man die Filter nicht gegen das Licht hielt. Dies war nachweislich zu umgehen, indem die geschnittenen Schläuche, bevor wir sie mit Perlen füllten, einige Wochen in einem trockenen Raum aufbewahrt wurden. Dann nahm die trockengewordene Innenfläche der Schläuche keine Perlen mehr an, und die Filter konnten exakt gefüllt werden.

BENNETT (5) (1968) fand darüber hinaus eine lineare Abhängigkeit der Adhäsion vom Alter der Glasperlensäule und eine reziproke Abhängigkeit von der Konzentration des Citrats im Plasma.

So unterschieden sich die Adhäsionswerte einer Person in zwei Filtern unterschiedlichen Alters (1 Tag - 6 Wochen) reproduzierbar um 25 - 28 Prozent! Diese Ergebnisse bei Adhäsionsbestimmungen weisen eindringlich darauf hin, wie unerläßlich äußerste methodische Exaktheit ist, um Fehlerquellen solcher Art zu vermeiden. Wir versuchten durch Fertigung größerer Mengen von Filtern dieses Problem zu lösen, denn dadurch werden - immer vom Tag der Fertigung gerechnet - gleichgealterte Filter zur Bestimmung der Adhäsion benützt, was den Fehler, der durch verschiedenes Alter der Filter entsteht, weitgehend beseitigt.
Welcher Natur dieser Effekt ist, ob physikalisch-chemische Wechselwirkungen zwischen Glasperlen und Plasticschläuchen zu diesem Phänomen führen oder ob diese Veränderungen im Sinne der oben angeführten Füllungsdefekte zu interpretieren sind, ist nicht zu beantworten.

Einen weiteren Gesichtspunkt wirft BOUVIER (43) in die Debatte, indem er sich im Hinblick auf den Retentionsindex der Plättchen (Adhäsion) mit jenen Plättchen befaßt, die nicht im Filter festgehalten werden, und fragt, worin sich diese von den im Filter festgehaltenen unterscheiden. Seine Überlegungen gingen dahin, daß man nichts über die Vorgänge im Filter selbst weiß, wenn man nur die Plättchen zählt, die das Filter verlassen. Dieser Gedankengang stellte sich durch Beobachtung bei einem anderen Kontaktsystem für Plättchen (v.HARDISTY) ein, bei dem sich die festgehaltenen Plättchen klassifizieren lassen in freie Plättchen sowie kleine und große TZ-Aggregate, die sich in ihrer Reaktion auf die Anwesenheit von Phosphoenolpyruvat und Pyruvatkinase unterscheiden: die kleinen TZ-Aggregate lösen sich auf und geben dabei die Plättchen frei, die größeren Aggregate tun das nicht. Diese verschiedenen Reaktionen lassen BOUVIER vermuten, daß nur die irreversiblen Aggregate eine Bedeutung bei thromboembolischen Zuständen haben.

Andere Untersucher (RATNOFF, BIGGS) (siehe 43 und 6) geben eine paradoxe Vergrößerung der TZ-Zahl nach Passage des Filters an und führen das auf eine Fragmentation der Plättchen im Filter zurück. Wir halten diese Beobachtung für ein Artefakt, für das es eine einfache Erklärung gibt: bei der Handhabung der Glasperlen läßt es sich nicht vermeiden, daß diese aneinander reiben und von ihrer Oberfläche winzige Partikelchen herausschlagen, die in der Größenordnung der TZ liegen. Suspendiert man nämlich die Glasperlen in aqua dest und füllt diese Lösung ohne die Perlen in eine Zählkammer, um sie im Phasenkontrast-Mikroskop zu betrachten, wird man sie zunächst für "Thrombozyten" halten. Sie geben sich als Glaspartikel zu erkennen durch einen winzigen "Heiligenschein" um den etwas dunkleren Kern des Glaskorpus, der durch Reflexion von Licht im Kristall des Glaspartikels entsteht. Durch etwas Übung lassen sich diese zwei "Formen" von TZ leicht unterscheiden.

Berechnung der Oberfläche der Perlen und des Filters:
Salzman-Perlen:
Oberfläche: 0,785 (mm^2)
Volumen: 0,0655 (mm^3)
1000 Perlen haben 65,6 (mm^3) Volumen.

Zylinderinhalt des Schlauches: V = 4900 (mm^3)
Rechnerisch enthält somit ein Filter 75500 Perlen.

Oberfläche der Perlen im Filter:
$0{,}785 \times 75500\ (mm^3) = 5{,}92 \times 10^4\ (mm^2)$

Fläche eines TZ: 12×10^{-6} (mm^2)
Die Filterfläche ist um den Faktor $4{,}93 \times 10^9$ größer als der TZ.

Größenvergleich im Beispiel:
Würde man einem Menschen (etwa 2 m^2 Oberfläche) eine Fläche die um diesen Faktor größer ist, entgegenstellen, entspräche das einem Quadrat mit 100 km Seitenlänge!

2. Zur TZ-Zählung:

Durch BRECHER (1953) et al., die sich mit der Zählung der TZ beschäftigten, wurde erarbeitet, daß der Standardirrtum der TZ-Zählung von der Zahl der gezählten TZ von der Anzahl der verwendeten Zählkammern und Pipetten abhängig ist und nach folgender Formel bestimmt wird:

$$V = \sqrt{\frac{0{,}93^2 \times 100^2}{N} + \frac{4{,}6^2}{Nc} + \frac{4{,}7^2}{Np}}$$

wobei

V = Standardirrtum in Prozent des Mittelwerts,
N = Anzahl der ausgezählten TZ,
Nc= Anzahl der verwendeten Kammern,
Np= Anzahl der verwendeten Pipetten

bedeutet.

Der erste Quotient unter der Wurzel gibt den Feldfehler, der zweite den Kammerfehler, der dritte den Pipettenfehler an.
Beispiel: Bei 400 ausgezählten Zellen, zwei Kammern und zwei Pipetten beträgt der Zählfehler 6,6 %.

Bei der Durchführung unserer TZ-Zählung (400 Zellen, 1 Pipette, 1 Kammer) ergibt sich ein theoretischer Zählfehler von:

$$V = \sqrt{\frac{0{,}93^2 \times 100^2}{400} + \frac{4{,}6^2}{1} + \frac{4{,}7^2}{1}} = 8{,}02\ \%$$

Diesen Zählfehler haben wir bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt.
Die Sedimentation der TZ in der Zählkammer als mögliche Fehlerquelle dürfte bei Verwendung feuchter Kammern bzw. Sedimentationszeiten von 15 bis 30 Min. zu vernachlässigen sein. (s. auch HELLEM).

3. Abhängigkeit der Methodik von verschiedenen Parametern.

a) Erythrozyten-Hämatokrit

MARX war 1948 der Erstbeschreiber einer hämatokritabhängigen Korrelationsstörung im Blutgerinnungssystem, als er eine mechanische Beeinflussung mancher Koagulationstests durch relative Vermehrung der Erythrozyten fand. HUBRICH (34) (Labor von R. Marx) fand bei Studien der Adhäsion mit dem Kapillaradhäsiometer eine hämatokritabhängige Glasadhäsion, die auch andere Untersucher bestätigten. (HELLEM, KÖHL, GROSSPETER) Die nähere Untersuchung dieses Phänomens ergab, daß Erythrozyten nach Kontakt mit einer Glasoberfläche ADP freisetzen (HOVIG, GAARDER (27), LALAND, HELLEM, OWREN), was zu einer Agglomeration der TZ führt. In diesem Zusammenhang scheint uns eine Äußerung von MARX (1961) bemerkenswert, die folgendermaßen lautet:

"Gerade das spezielle Studium einer Einzelzellfunktion hat wieder zur Vorstellung einer funktionellen Ganzheit des Blutes und zur Kenntnis der Kollaboration der Blutzellen zurückgeführt". Sind es doch die Untersuchungen der letzten Jahre, die diesen Satz eindrucksvoll bestätigen. In diesem Zusammenhang seien auch noch die systematischen Studien der Wirkungen von ADP auf die TZ-Agglomeration von HELLEM und GROSSPETER erwähnt.

b) Temperatur

HELLEM (32) untersuchte den Einfluß der Temperatur auf die dynamische Adhäsion und fandnur eine geringe Wirkung auf die Mittelwerte der TZ-Adhäsion. GROSSPETER (29) gab dagegen nach Kälteschock eine TZ-Adhäsion unabhängig von der Anwesenheit von Erythrozyten an, die nach Wiedererwärmung auf Zimmertemperatur wieder verlorengeht.

c) Kontaktzeit

Eine Verlängerung der Kontaktzeit bringt nach Untersuchungen HELLEMS (32) eine Erhöhung der Zahl adhärierter TZ mit sich, nach GROSSPETER (29) eine Abnahme der Streubreite der Adhäsion
werte. Beides konnten wir durch eigene Versuche bestätigen.

d) Citratkonzentration

Eine Abnahme der TZ-Adhäsion bei steigenden Konzentrationen von Citrat beschreiben sowohl HELLEM (32) (der bei einer Konzentration von 30 mM Citrat im Blut keine TZ-Adhäsion mehr finden konnte), als auch SALZMAN (61) (der die Retention der Perlen im Glasperlenfilter von der Anwesenheit eines zweiwertigen Kations, wahrscheinlich Calcium, abhängig hielt) und GROSSPETER (29), der bei steigender Konzentration von Sequestren (ein Agens, das Ca-Ionen irreversibel zu binden vermag) eine Abnahme der dynamischen Adhäsion bestätigte.

e) Fibrinogenkonzentration

Die Abhängigkeit der dynamischen Adhäsion von der Fibrinogenkonzentration konnte GROSSPETER (29) und Marx bei einer Patientin mit totaler Afibrinogenämie zeigen, bei der sämtliche Adhäsionswerte gleich Null waren. Wurde Humanfibrinogen in vitro zugegeben, zeigte sich eine eindeutige Zunahme der dynamischen TZ-Adhäsion in vitro, die auch GUGLER und LÜSCHER (42, 43) beschrieben.

Neben den bisher angeführten, die dynamische Adhäsion beeinflussenden Parametern sind aus der Literatur noch viele andere Substanzen bekannt, die die Adhäsion der TZ beeinflussen, so z.B. Oxalat, EDTA, Heparin, Triton WR-1339 wie auch die Osmolarität, Lagerung oder Verwendung silikonisierter Gefäße.

Eine Beschreibung dieser Wirkungen erübrigt sich aber, da sie für die Ausführung unserer Versuche irrelevant sind. Wenn wir den bisher besprochenen Sachverhalt mathematisch als Gleichung formulieren, ergibt sich folgendes:

F = Funktion von
A = Adhäsion

1. A = F (Thrombozyten)
2. A = F (Citratkonzentration)
3. A = F (Temperatur)
4. A = F (Kontaktzeit)
5. A = F (Alter der Filter)

6. A = F (Hämatokrit)
7. A = F (ADP-Konzentration)
8. A = F (Fibrinogen)

. .
. . usw.
. .

Um diese (fraglich linearen) 8 Gleichungen mit 8 Unbekannten lösen zu können, sind 8 Gleichungen nötig, welche die wechselseitigen Beziehungen dieser verschiedenen Parameter widergeben. Wenn wir jedoch, was mit großer Genauigkeit der Fall ist, die Regulation biologischer Systeme als konstant annehmen, reduzieren sich die Parameter der Gleichungen zwei bis acht (bei konstanten Versuchsbedingungen!) zu einem konstanten Faktor, der die Gleichung 1 eingeht. Wir bekommen eine direkte Abhängigkeit

$$A = F(\text{Thrombozyten}) \times K \qquad K = \text{const.}$$

der Adhäsion von der Fähigkeit der TZ, an Glasoberflächen adhärieren zu können.

Diese Abhängigkeit ist sicher auf Grund dieser vorher getroffenen Vereinfachungen keine direkte, sondern wir müssen die erhaltenen "Adhäsionswerte" als zahlenmäßig abstrakt erfassbare Meßgröße interpretieren, die an die Methodik gebunden sind und die richtig zu beurteilen nur durch empirische Untersuchungen an größeren Serien möglich ist. Darüber hinaus ist eine Spezifität der Adhäsion als Eigenschaft der TZ, an fremden Oberflächen kleben zu können, im Sinne der Spezifität einer enzymatischen Reaktion nicht gegeben, weil das biologische System der thrombozytären Funktionen geprüft wird unter dem Aspekt seines Verhaltens innerhalb des mechanischen Systems des Glasperlenfilters. Da es uns bisher nicht möglich ist, die Vorgänge bei der Bildung des Primärthrombus zu überblicken und die Wechselwirkungen zwischen Endothel, Thrombozyten und Erythrozyten genau zu erfassen, mag die Versuchsanordnung der dynamischen Adhäsionsbestimmung als Modell gelten, das wissenschaftliche Kriterien in methodischer Hinsicht hinreichend befriedigen kann.

Am Beispiel des Fibrinogens sei die Regulation in biologischen Systemen veranschaulicht:

Die Konzentration von 3,4 g Fibrin/Liter Blut wird mit einer geringen Abweichung (σ = 0,06; plus-minus 1σ = 68%. plus-minus 3σ = 99,7%) konstant gehalten. Der "Pool" des Plasmafibrinogens steht im "steady state" mit der Biosynthese in der Leber und dem Abbau. Die biologische Halbwertszeit von Fibrinogen läßt sich beschreiben als

$$\ln \frac{C\ (\text{Pool } t=0)}{1/2\ C\ (\text{Pool } t=0)} = pt_{1/2} = \ln 2$$

$$t_{1/2} = \frac{0{,}69}{p}$$

p = flow rate

Im Falle des Fibrinogens ergibt sich ein turn-over von 23%, die pro Tag auf-bzw. abgebaut werden. Es sei auch darauf hingewiesen, daß der Hämatokrit (♀ 41%; ♂ 46%) normalerweise nur in engen Grenzen (plus-minus 1,5%) schwankt.

Wenn wir die obigen Ausführungen berücksichtigen, liegt die Schwierigkeit der experimentellen Adhäsionsbestimmung in der exakten Normierung aller verwendeten Materialien und Versuchsschritte, wobei als hauptsächliche theoretische Fehlerquelle der Fehler der TZ-Zählung in Frage kommt, ein Faktum, das SALZMAN (61) 1963 im Hinblick auf die Reproduzierbarkeit der Methodik betonte.

Praktisch bleibt jedoch die Reproduzierbarkeit der Methodik innerhalb des doppelten für unsere Versuchsdurchführung ermittelten Zählfehlers (theoretisch $\pm$ 8%), also von 16%, was wir in mehreren Vergleichsbestimmungen nachprüfen konnten. In dieser Abweichung sind neben Zählfehlern noch andere Fehler enthalten, wie Füllungsdefekte der Filter usw., die vorwiegend methodisch bedingt sind.

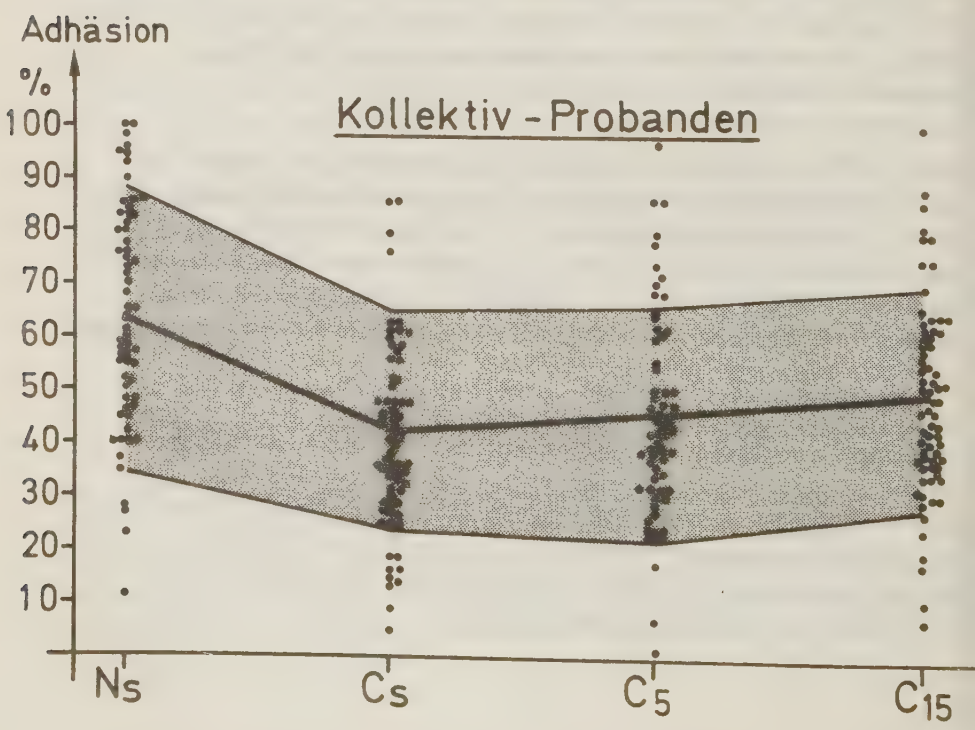
Teil A Experimenteller Teil

I. Bestimmung der dynam. Adhäsion bei Probanden

Bei der Betrachtung der Adhäsionswerte in einer Aufstellung, die das ganze Kollektiv umfaßt ohne Berücksichtigung anamnestischer Daten, ergibt sich eine breite Streuung der Werte, die

bei Ns Werte von 11% - 100%
bei Cs Werte von 5% - 86%
bei C5 Werte von 7% - 100%
bei C15 Werte von 8% - 100% umfaßt.

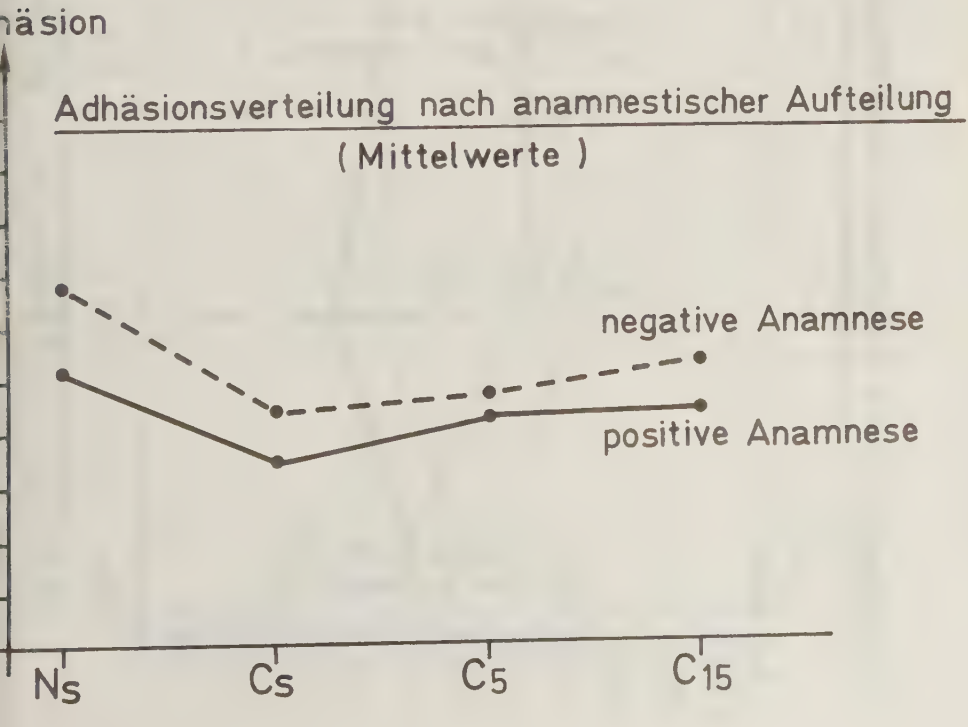
Die Mittelwerte aller Bestimmungen ergeben für Ns 63%, Cs 42%, C5 46% und C15 50% Adhäsion, wobei sich innerhalb einer Schwankungsbreite von 23% (die etwas höher liegt als die praktische Reproduzierbarkeit von 16%) 82% aller Adhäsionswerte befinden.
Damit ergibt sich für Ns ein Normbereich von 35 - 86%, für Cs von 25-63%, für C5 von 23-68% und für C15 von 28-70%.



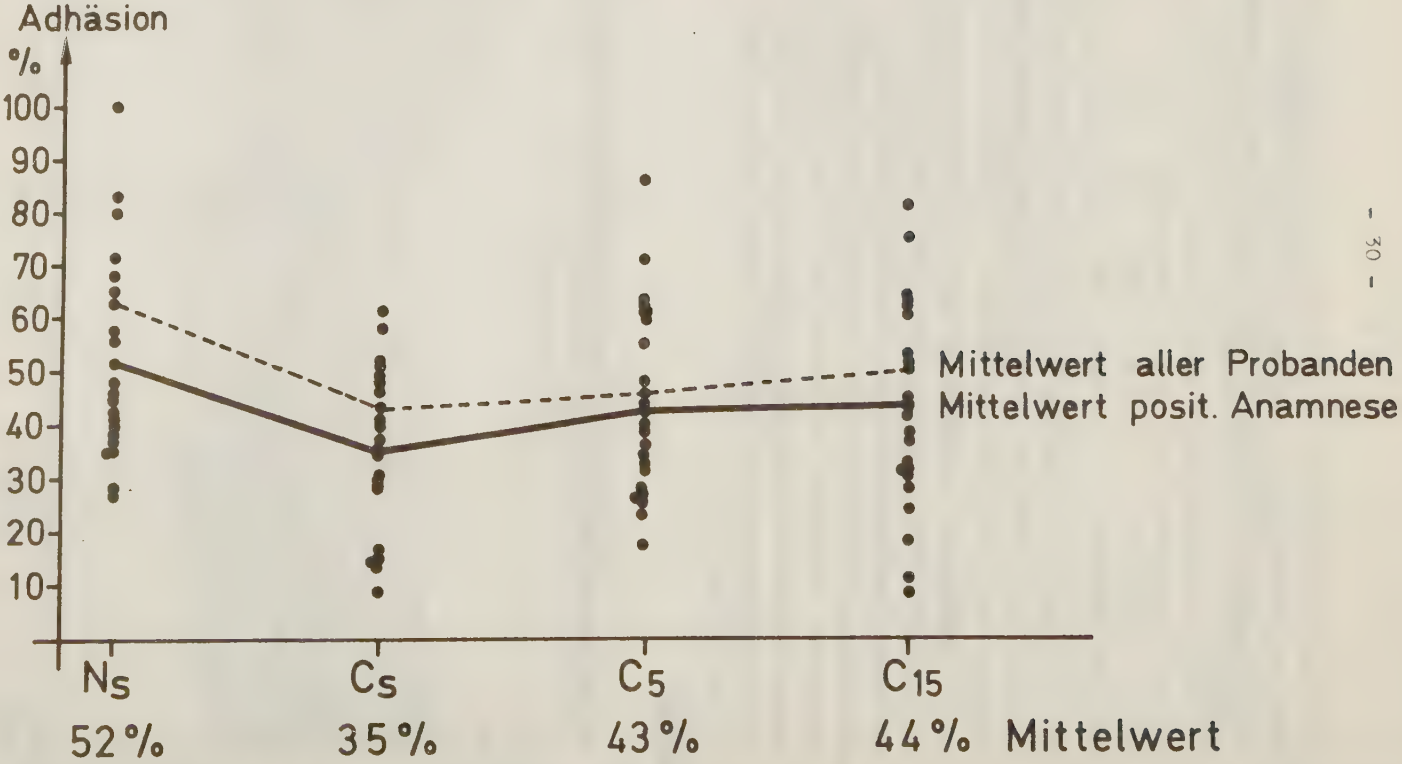
Teilt man die Probanden im Hinblick auf die anamnestischen Daten des Fragebogens in solche mit "positiver"oder "negativer" Anamnese ein, lassen sich folgende Mittelwerte bestimmen:

	Ns	Cs	C5	C15
positive Anamnese	52%	35%	43%	44%
negative Anamnese	68%	44%	47%	53%

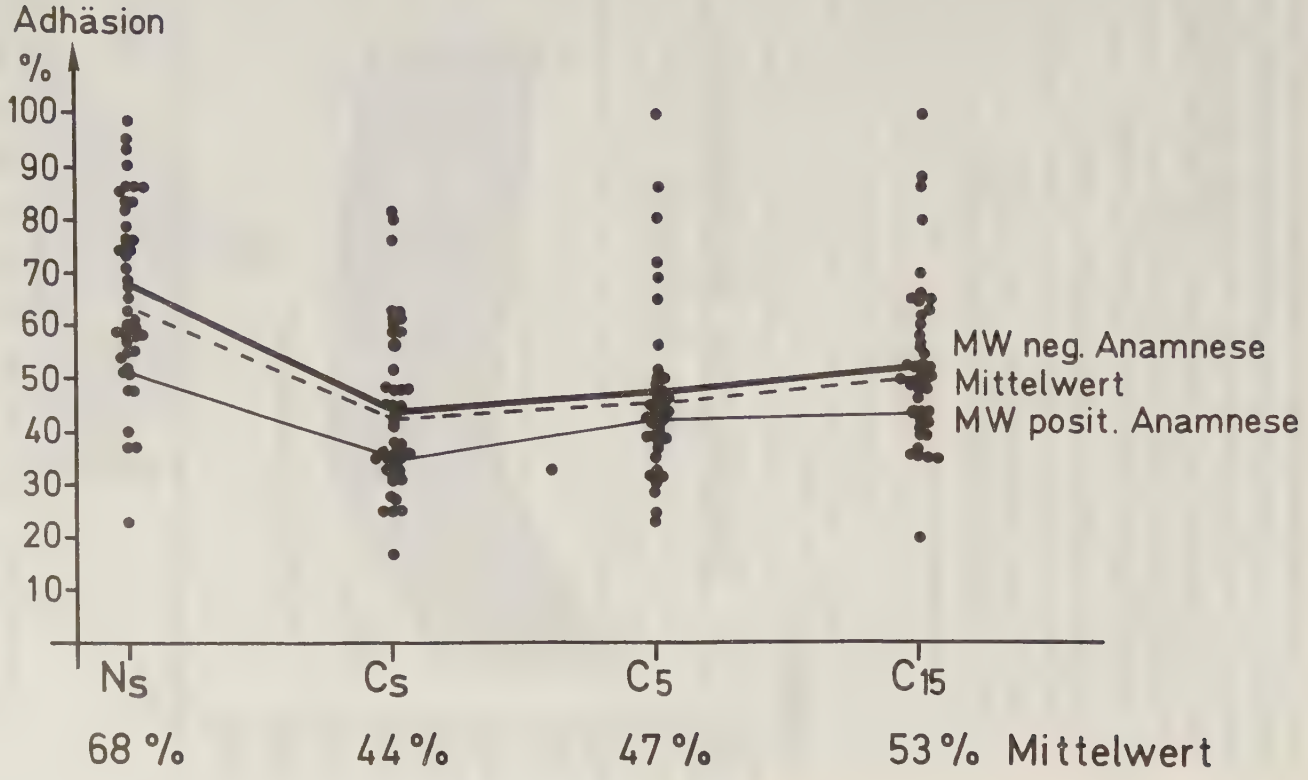
die in allen Adhäsionsintervallen deutliche Diskrepanz der Mittelwerte illustriert die Bedeutung einer genauen Anamnese, unterstreicht aber auch eindrucksvoll den Wert von Zahnfleischbluten, Nasenbluten, Hämatomneigung als diagnostisches Kriterium bei latenten hämorrhagischen Diathesen. Gleichzeitig sei an dieser Stelle auf die Schwierigkeit hingewiesen, Probanden zu finden, die anamnestischen Fragestellungen gegenüber, die wir in unserem Fragebogen anführten, völlig unauffällig sind. Bei manchen Probanden deren Adhäsionswerte signifikant vom Kollektiv abweichen, lassen sich eindeutig Gründe dafür anführen. (Siehe Pat.Nr. 14,26,31)



Probanden mit positiver Anamnese im Sinne des Fragebogens



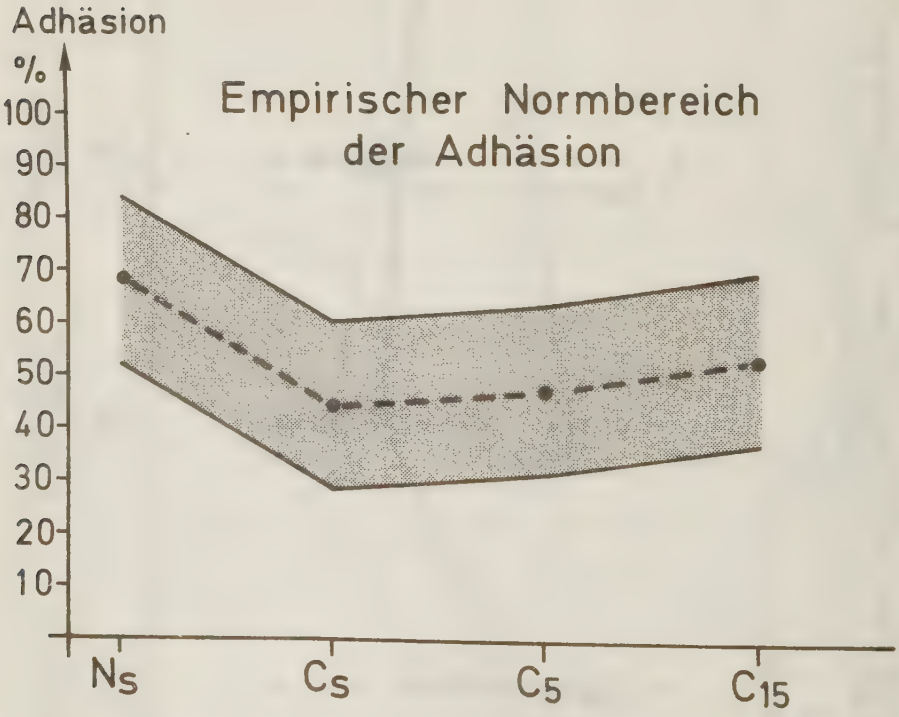
Probanden mit negativer Anamnese im Sinne des Fragebogens



Diese oben dargelegte Gegenüberstellung zwingt uns dazu, den Normbereich der Adhäsionswerte nach dem Kollektiv der Probanden mit negativer Anamnese zu definieren, was wir in einem Bereich tun wollen, der innerhalb der praktischen Reproduzierbarkeit der Methode liegt (plus-minus 16%).
Der Normbereich,der sich hiermit ergibt, umfaßt:

bei Ns eine Adhäsionsbreite von 52 - 84%
bei Cs eine Adhäsionsbreite von 28 - 60%
bei C5 eine Adhäsionsbreite von 31 - 63%
bei C15eine Adhäsionsbreite von 37 - 69%

(s.Zeichnung)



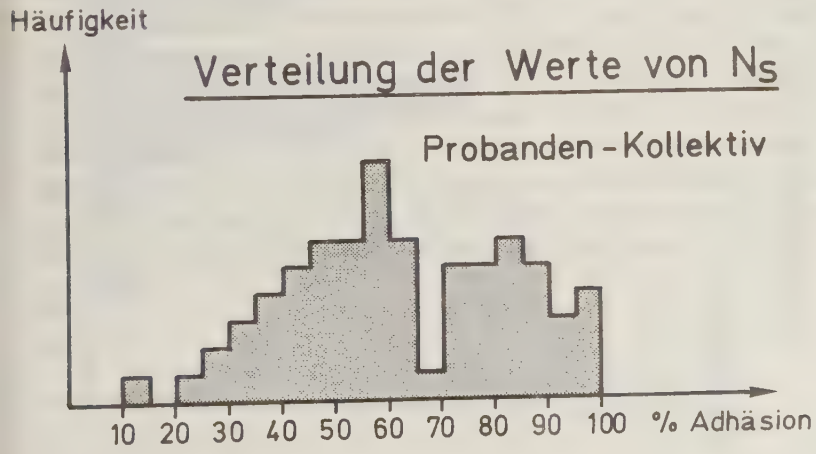
Betrachten wir nun die Verteilung der Adhäsionswerte bei den verschiedenen Einzelbestimmungen:

1. Ns (Nativblut-Sofortwert):

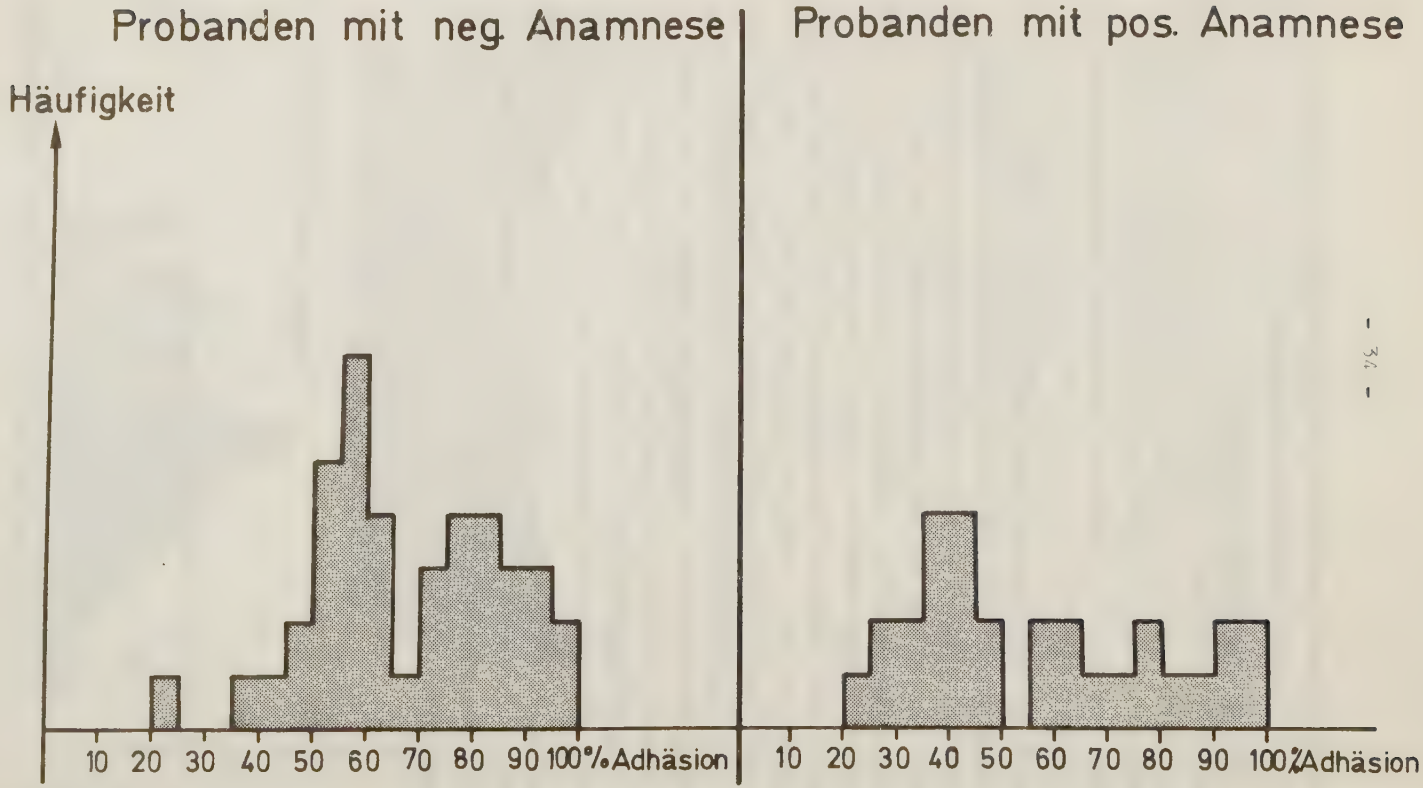
Die graphische Darstellung der Adhäsionswerte des Probandenkollektivs ergibt eine 2-gipflige Häufigkeitsverteilung der Werte mit einem stufenweisen Anstieg zwischen 10 und 45% Adhäsion, der als Folge des inhomogenen Probandenmaterials zu interpretieren ist.

Die Aufteilung nach anamnestischen Angaben macht diese Inhomogenität auch graphisch deutlich durch verschiedene Häufigkeitsgipfel (60%; 40%), deren statistische Signifikanz gegeben ist. Da der Häufigkeitsgipfel von Ns von Probanden mit positiver Anamnese deutlich außerhalb des für Ns ermittelten Normbereichs liegt, ließe sich dieser Befund deuten als "latente Blutungsneigung", die zwar normalerweise kompensiert ist, sich aber gelegentlich doch in Form von Nasenbluten, Zahnfleischbluten usw. manifestiert. Wir haben zwei Probanden mit positiver Anamnese nach Auswertung ihrer Adhäsionswerte näher untersucht und fanden bei dem einen Probanden einen Quick-Index von 70%, bei dem anderen eine Nativgerinnungszeit nach Lee-White von 11 Min. (oberste Normgrenze) und eine Thrombinzeit von 14,5 Sec.

Die Frage, ob die höheren Adhäsionswerte der Nativblutproben über eine Aktivierungdes Hageman-Faktors zu erklären sind, kann nicht entschieden werden.

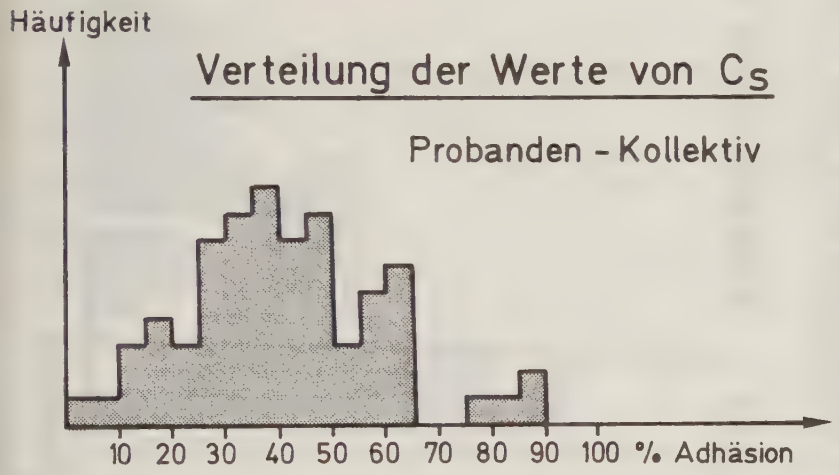


Verteilung der Adhäsionswerte von N_S



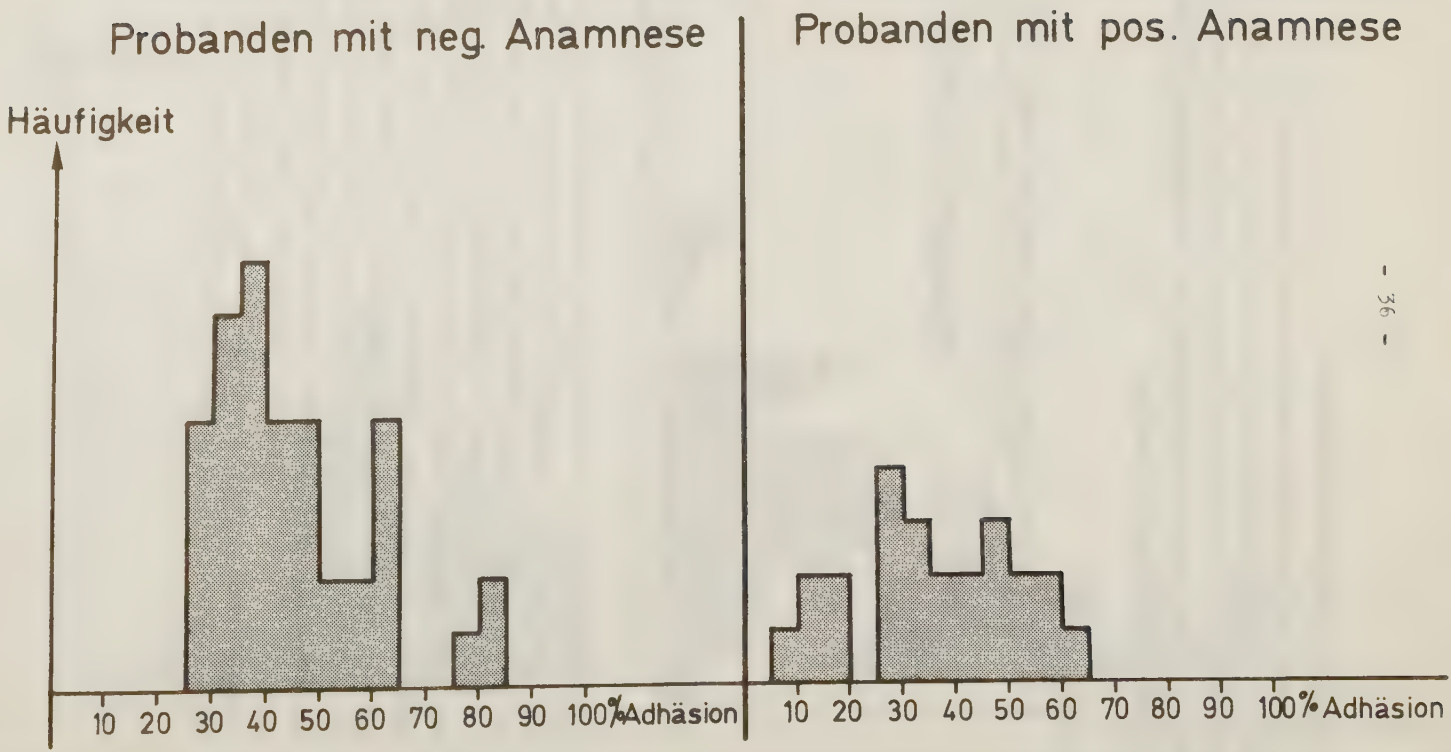
2. Cs - Citratblut-Sofortwert

Die ermittelten Adhäsionswerte des Probandenkollektivs liegen bei Cs nahezu symmetrisch um einen Wert von 40% als Häufigkeitsgipfel ; die Streuung der Werte ist deutlich geringer als bei Ns, was bei Routinebestimmungen in diagnostischer Hinsicht berücksichtigt werden sollte.



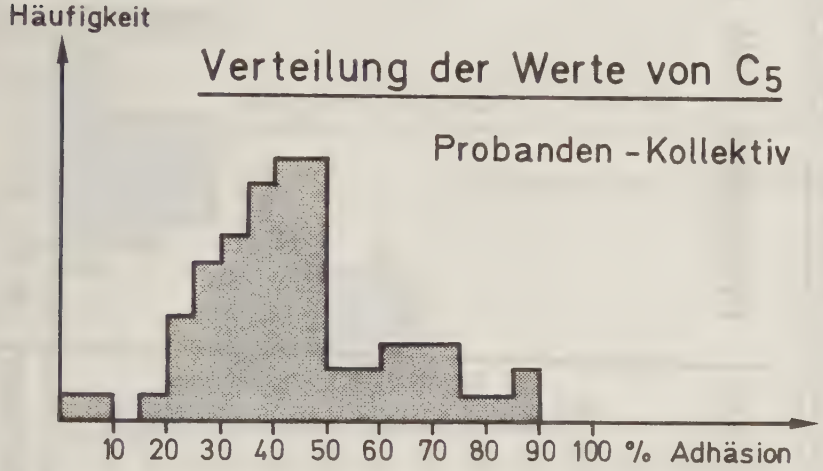
Die anamnestische Aufteilung der Probanden-Adhäsionswerte ergibt bei negativer Anamnese einen Häufigkeitsgipfel bei 40% mit deutlicher Häufung zwischen 25 und 65%; bei positiver Anamnese liegt das Gros der Werte ebenfalls in einem Bereich von 25 - 65% (Häufigkeitsgipfel 30%), jedoch zeigt sich eine deutlich von der Norm abgesetzte "Vorhut", die im pathologischen Bereich liegt; als Korrelat zu anamnestischen Indizien einer gewissen Blutungsneigung. Die von der Mehrzahl der Probanden mit negativer Anamnese nach höheren Adhäsionswerten (75-85%) abgetrennte Gruppe muß (nach Definition) als pathologisch gelten. Diese Abweichung als "Thromboseneigung" anzusehen, wäre sicherlich spekulativ zu nennen.

Verteilung der Adhäsionswerte von C_S



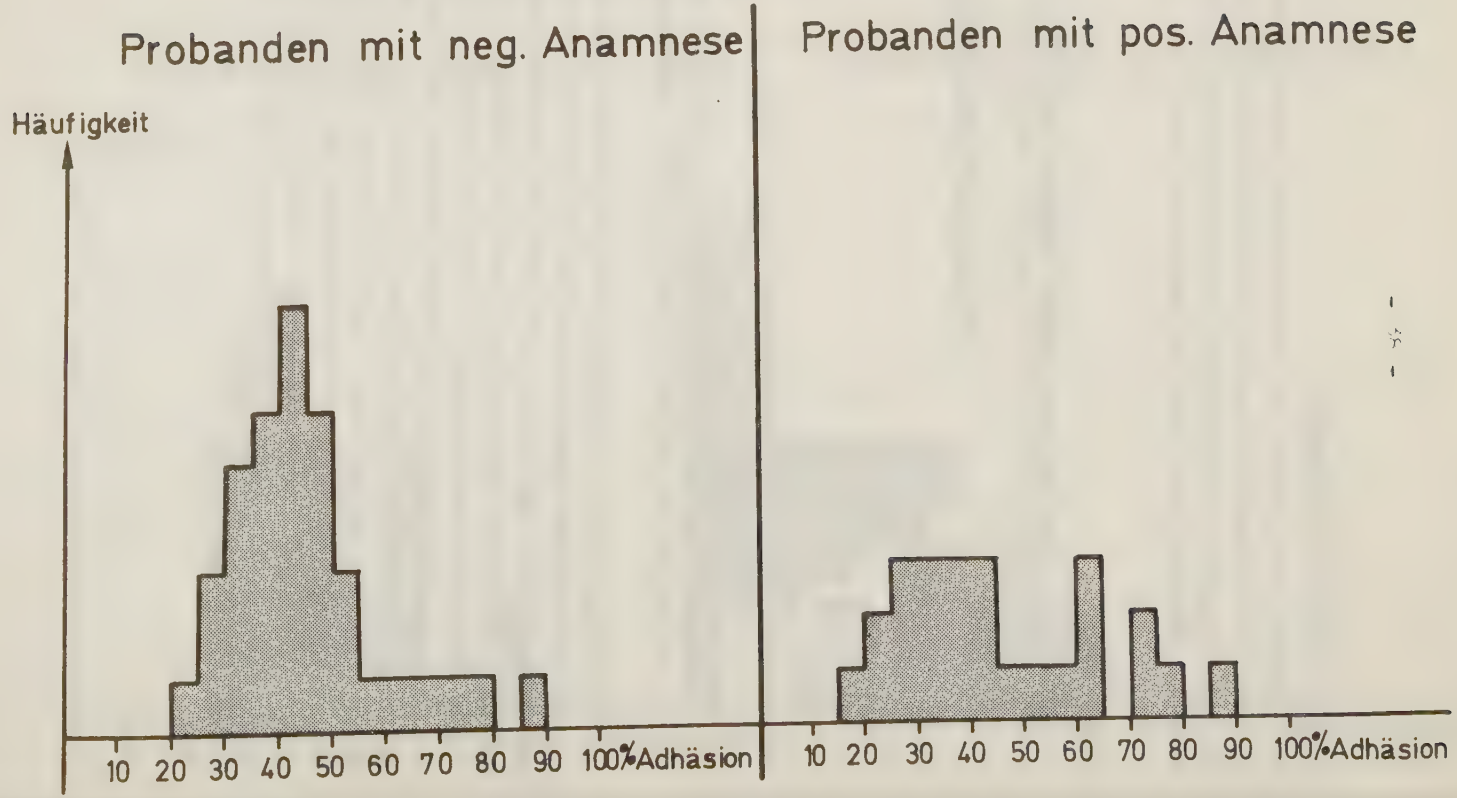
3. C5 - Citratblut 5-min.Wert

Im Gegensatz zu Cs zeigen die Adhäsionswerte des Kollektivs eine breite Streuung zwischen 10 und 90% Adhäsion mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen 40 und 50%. Zwischen 25 und 50% Adhäsion befinden sich 60% aller ermittelten Werte.



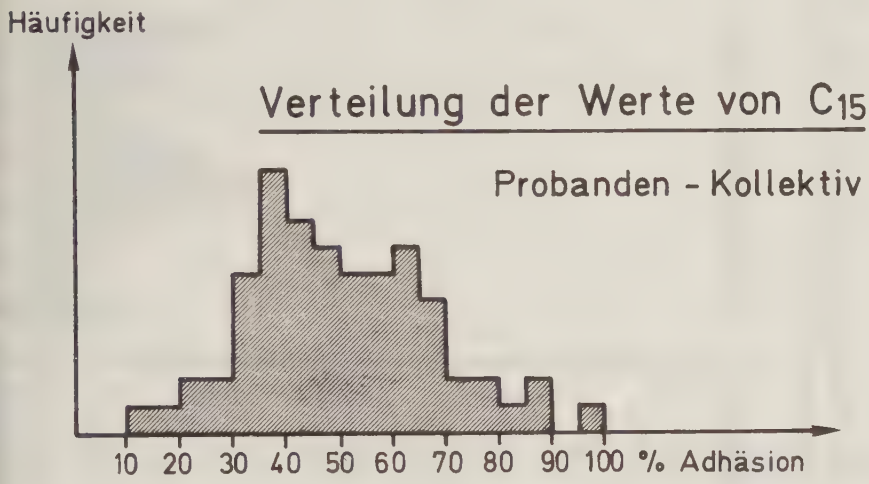
Das Verteilungsmuster im Hinblick auf die Anamnese umschließt bei allen Probanden einen Bereich von 20 - 90%, mit einem Häufigkeitsgipfel bei 42% bei Probanden mit negativer Anamnese. Die Werte von Probanden mit positiver Anamnese (PPA) liegen breit gestreut innerhalb von 20 - 60% Adhäsion, während sich von Probanden mit negativer Anamnese (PNA) 74% aller Adhäsionswerte zwischen 30 und 55% finden. In beiden Gruppen, allerdings bei PPA in größerer Anzahl, finden sich über der Norm liegende pathologische Werte. Für PPA bedeutet dies einen signifikanten Anstieg der Adhäsion, eine Reaktionsform, die zwar bei PNA ebenso vorhanden ist, jedoch in geringerer Ausprägung.

Verteilung der Adhäsionswerte von C_5



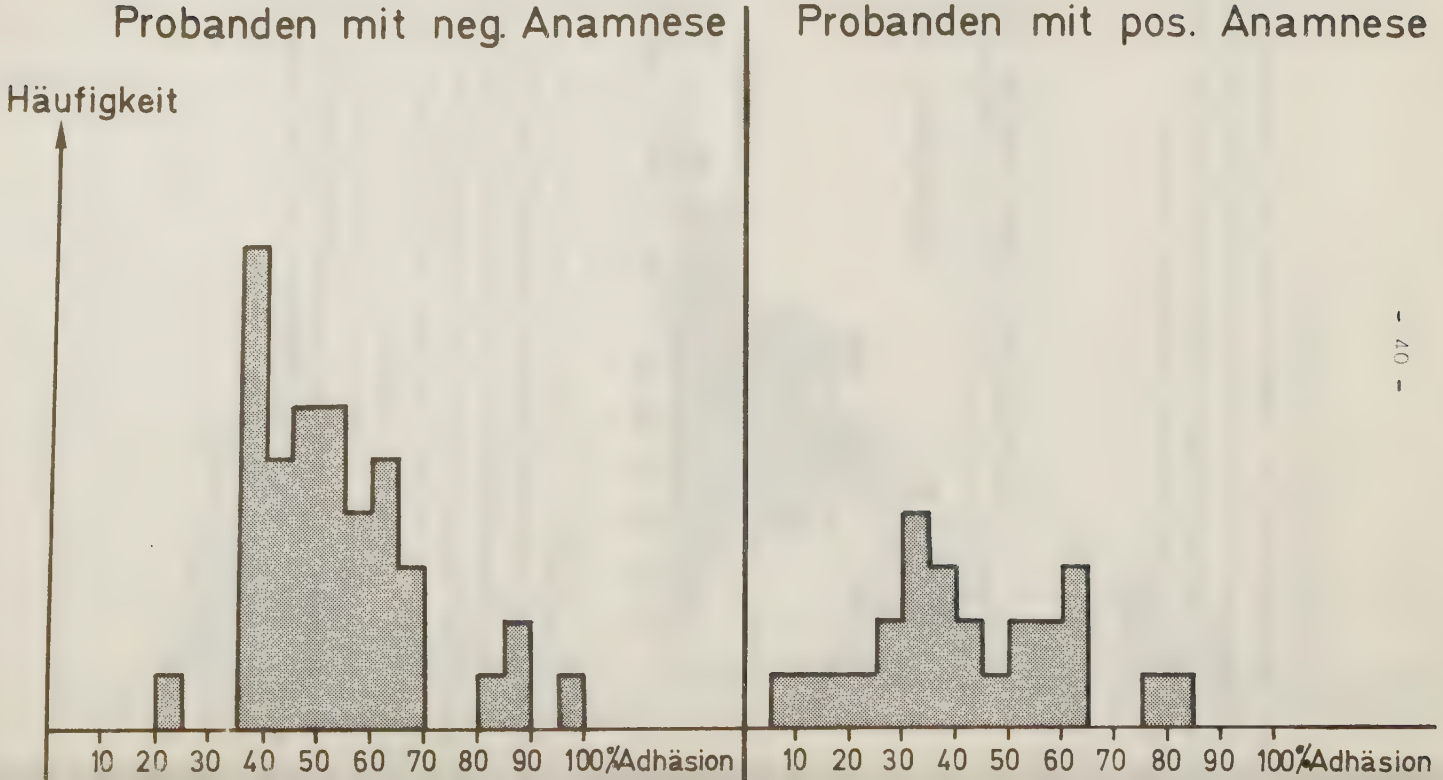
4. C 15 - Citratblut - 15 Min.Wert

Der Verteilungstyp der Adhäsionswerte des Probandenkollektivs ist Ns spiegelbildlich ähnlich und zeigt eine 2-gipflige Häufung. Zwischen 30 und 65% finden sich 72% aller Adhäsionswerte, bei einer Streuung zwischen 10 und 100%.



Die anamnestische Aufteilung der Probanden liefert einen engen Adhäsionsbereich bei PNA zwischen 35 und 70%, der 87% aller Probanden umfaßt, mit relativ geringer Streuung ausserhalb dieses Bereichs. Ganz im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse bei PPA, die eine breite Streuung und eine Häufung bei 30 und 60% zeigen.
Insgesamt gesehen erscheinen uns die Werte von C15 als diagnostisches Kriterium zu uncharakteristisch; sie sollen jedoch höher liegen als die für den jeweiligen Probanden ermittelten Cs und C5-Werte.

Verteilung der Adhäsionswerte von C_{15}



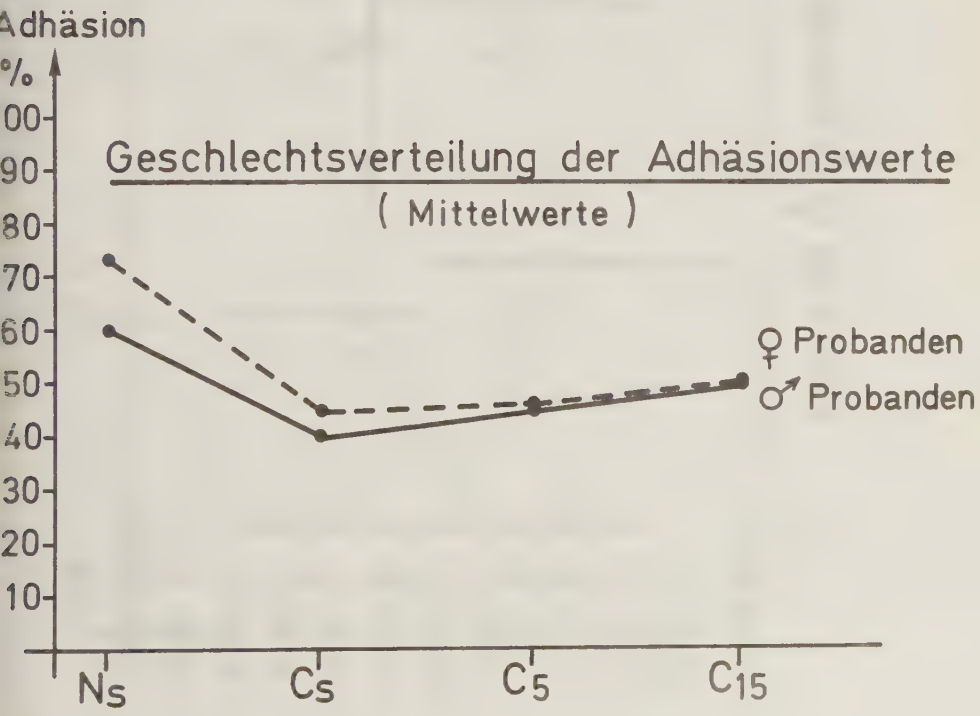
5. Geschlechtsverteilung der Adhäsionswerte

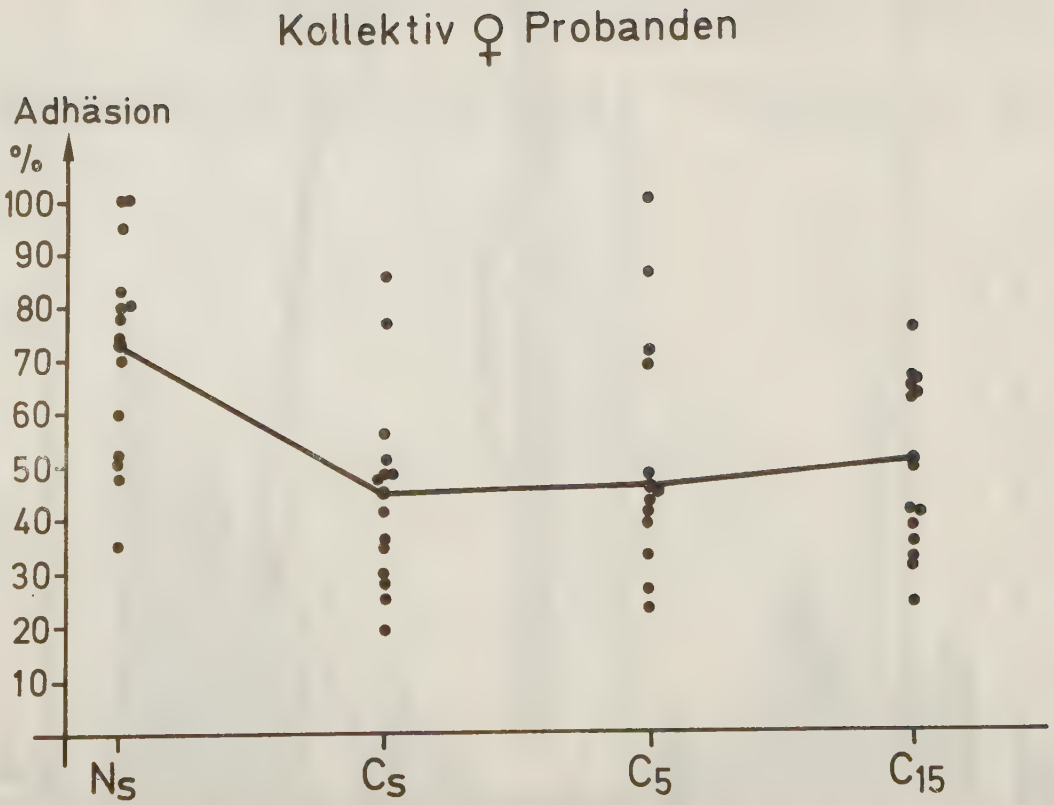
Die Aufteilung des Kollektivs nach dem Geschlecht ergibt für die Adhäsionswerte keine wesentliche Differenz:

	Ns	Cs	C5	C15
männlich	60%	40%	45%	50%
weiblich	73%	45%	46%	50%

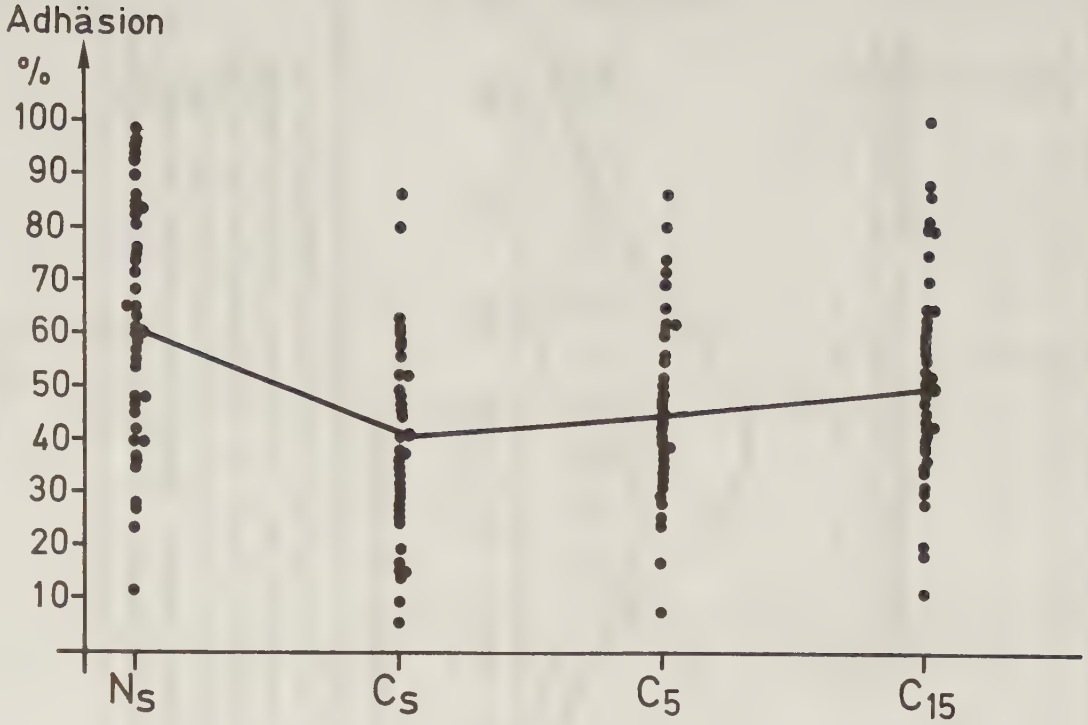
Der Unterschied von 13% bei Ns ist zwar arithmetisch, aber nicht statistisch signifikant.

(s.Zeichnung)



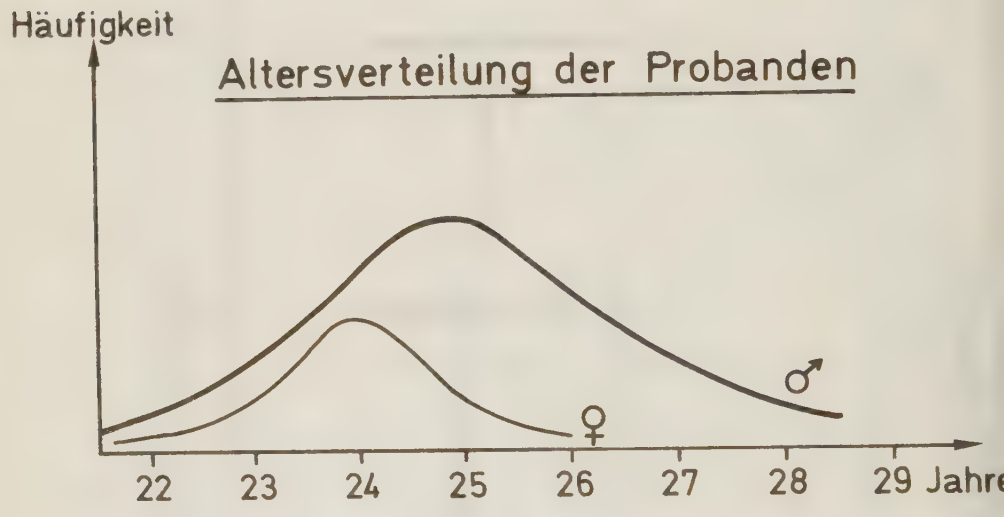

Kollektiv ♀ Probanden
Adhäsion
%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
NS
CS
C5
C15

Kollektiv ♂ Probanden



6. Adhäsion und Alter:

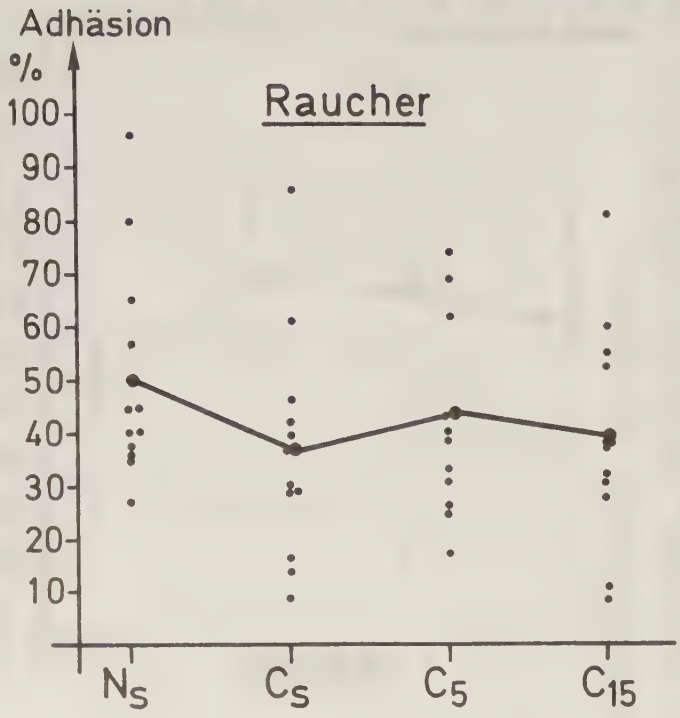
Die Altersverteilung der uns zur Verfügung stehenden Probanden ließ keine Beurteilung der Beziehung zwischen Alter und Adhäsion zu.

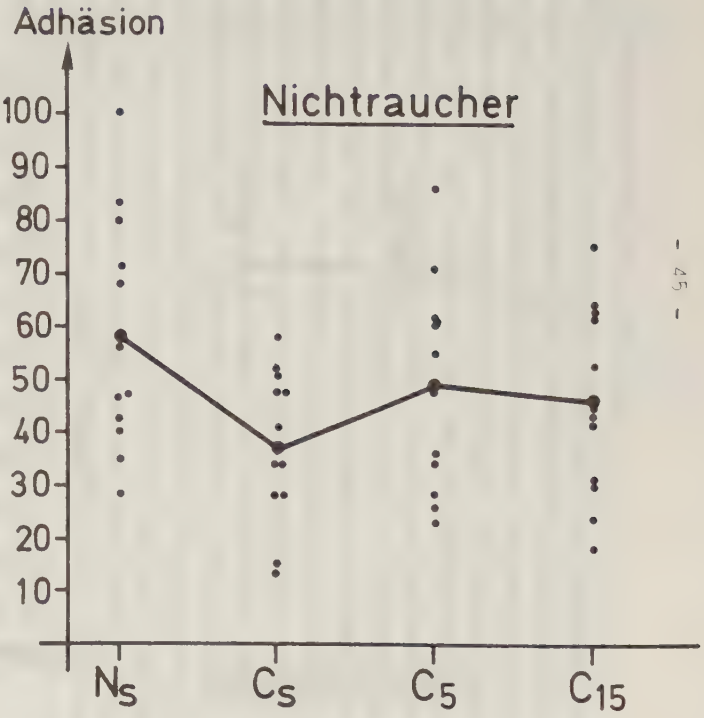


7. Adhäsionswerte bei Rauchern

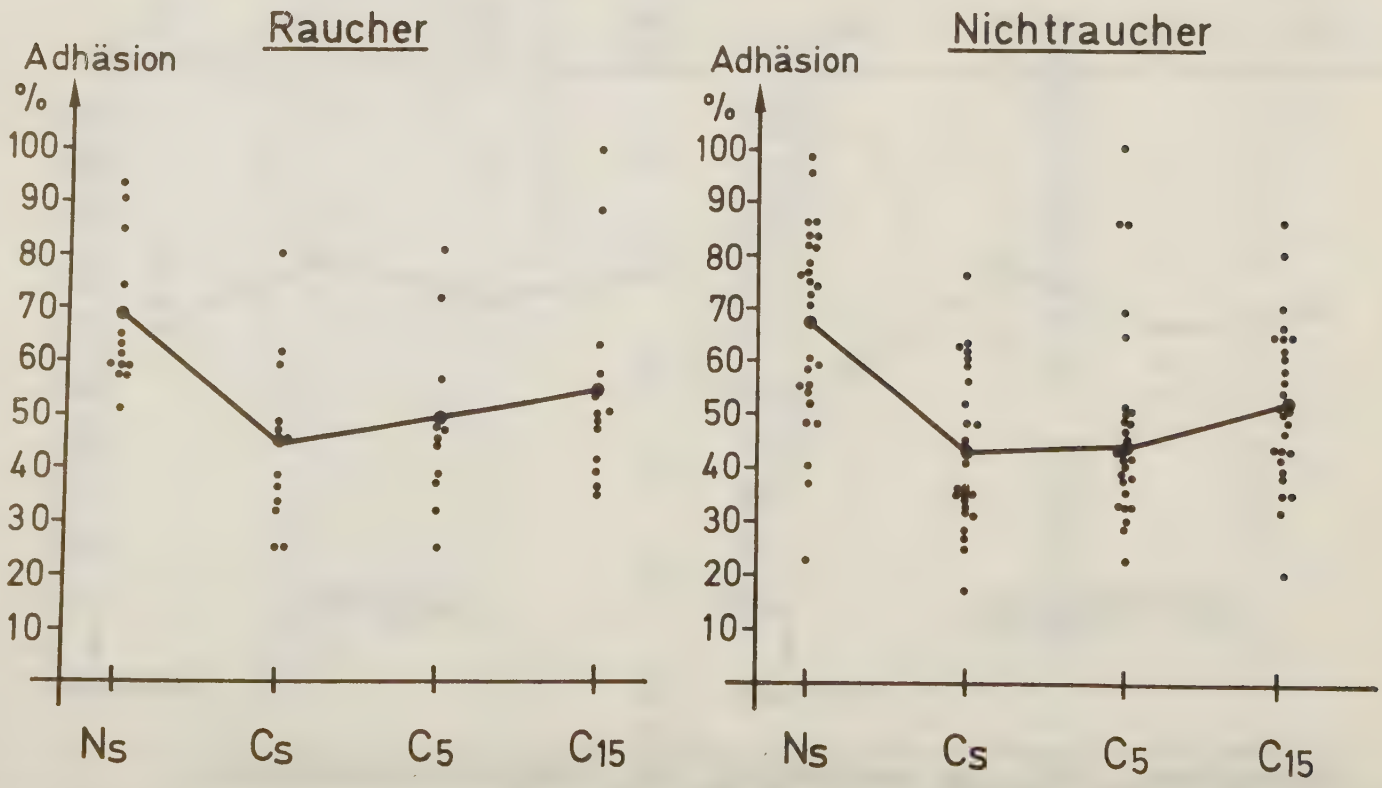
Bei PNA finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern, die einen generellen Einfluß (siehe Anhang-Menge usw.) des Rauchens auf die dynamische Adhäsion ableiten ließen. Die Adhäsionsverteilung bei PPA läßt ebensowenig eine Diskrepanz zwischen Rauchern und Nichtrauchern erkennen; bemerkenswert scheint der Abfall der Werte von C15 gegenüber Cs und C5, ein Befund, dessen Zuordnung zu einem pathophysiologischen Korrelat nicht möglich ist.

Adhäsionsverteilung bei Probanden mit pos. Anamnese



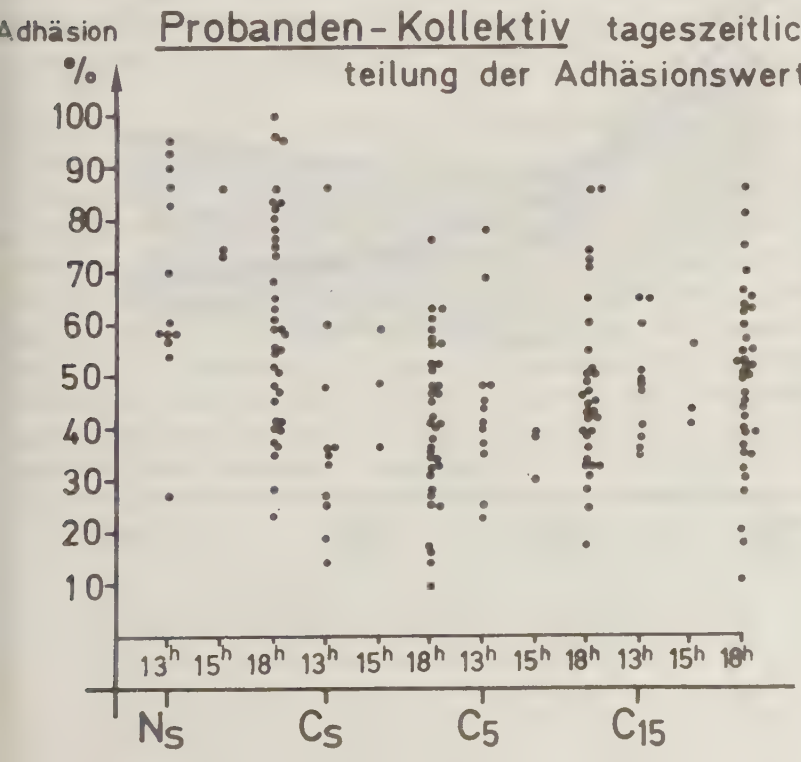


Adhäsionsverteilung bei Probanden mit neg. Anamnese



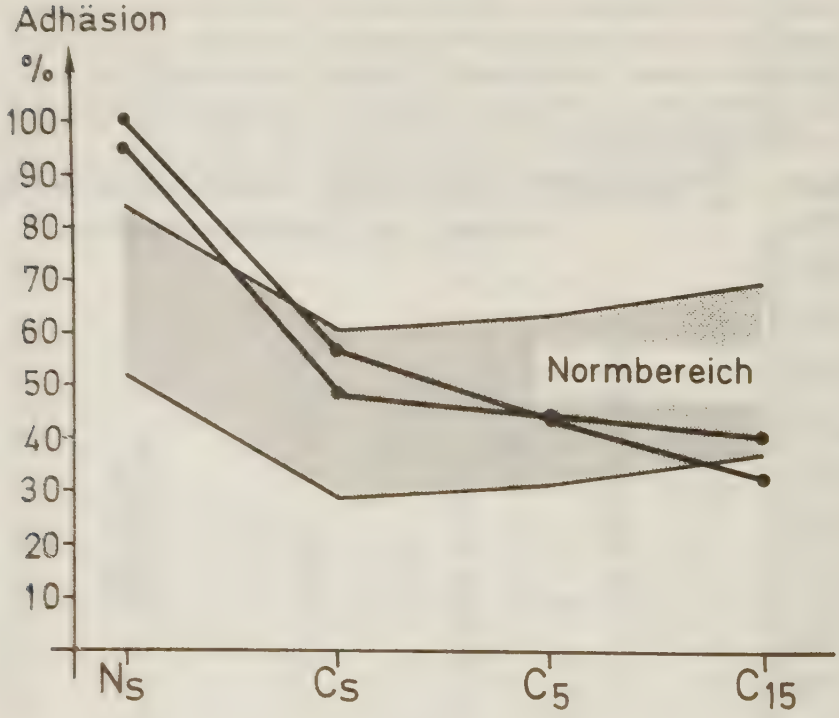
8. Tagesschwankung der Adhäsion:

Eine tageszeitlich bedingte Schwankung der Adhäsion, die statistisch signifikant ist, konnten wir nicht feststellen. Es ist aber zu fragen, ob die Einnahme von Mahlzeiten eine Veränderung der TZ-Adhäsion verursacht. Die Werte von Ns bei 13^h und 18^h, zu Zeiten also, wo man das Mittagessen bzw. Abendessen eingenommen zu haben pflegt, lassen deutlich über der Norm liegende Adhäsionswerte erkennen (90-100%), die möglicherweise mit der Nahrungsaufnahme in Zusammenhang stehen. Leider haben wir es versäumt, diesen Punkt in unseren Fragebogen aufzunehmen, was eine genaue Analyse dieser Frage retrospektiv unmöglich macht. Jedenfalls bemühten wir uns, die Versuchszeit individuell nach den zeitlichen Wünschen der Probanden zu legen, was für den einzelnen die Möglichkeit zu einem Imbiß einschloß, wenn es sich um eine Zwischenstunde handelte, nicht aber nach Vorlesungen, weil wir die Versuchszeit kurz danach vereinbarten. Diesen Gesichtspunkt genauer zu untersuchen, bliebe einem Versuch mit spezieller Fragestellung vorbehalten.



9. Adhäsion und Ovulationshemmer:

Der Zufall ermöglichte die Analyse zweier Probandinnen, die über einen längeren Zeitraum Ovulationshemmer eingenommen hatten (6 Monate, 12 Monate). In beiden Fällen lag der Ns-Wert zwischen 95 und 100%, also weit außerhalb der definierten Norm, während alle anderen Werte normal waren. Welche Wertigkeit diesem Befund zukommt, kann wegen der geringen Anzahl der Fälle nicht entschieden werden. Eine nähere Untersuchung dieser Beobachtung wäre zweifellos wünschenswert, weil die Diskussion des Thromboserisikos bei Einnahme von Ovulationshemmern in vollem Gange ist.

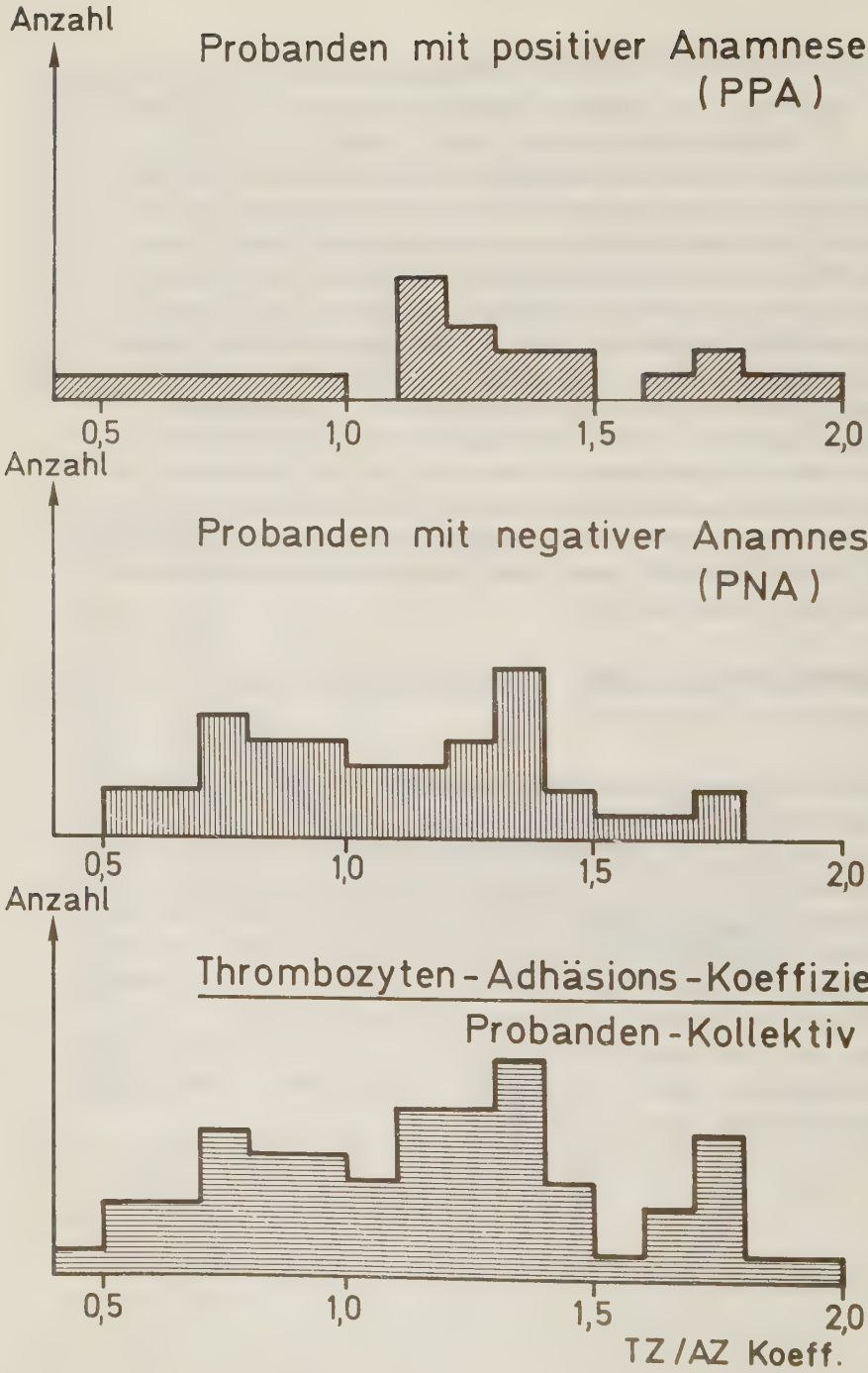


10. Thrombozyten-Adhäsionskoeffizient:

Wenn wir uns der an anderer Stelle erläuterten Abhängigkeit
A = F (Thrombozyten) x K (K = const.)
erinnern, so gilt diese Beziehung für jede einzeln durchgeführte Adhäsionsbestimmung. Wie aus der Auswertung der Ergebnisse bei Normalpersonen zu ersehen ist, ergeben diese eine relativ konstante Adhäsionscharakteristik, d.h. eine signifikante Abnahme der Adhäsion zwischen Ns und Cs und eine langsame Zunahme zwischen Cs und C15. Wir haben die einzelnen Adhäsionswerte aus den 4 Bestimmungen unserer Anordnung zu einer Maßzahl ("Adhäsionszahl") zusammengefaßt, die qualitativ die Adhäsionsfähigkeit der TZ wiedergibt. Stellt man eine Beziehung zu der Zahl der TZ rechnerisch in Form eines Qutienten her, so ergibt sich eine Größe (TZ-Adhäsionskoeffizient), die - normale TZ-Zahlen vorausgesetzt - quantitative Aussagen über diese Fähigkeit der TZ zumindest theoretisch erwarten läßt.

$$\frac{\text{(Thrombozytenzahl : 1000)}}{\text{(Ns+Cs+C5+C15 in Prozent)}} = \text{TZ-Adhäsionskoeffizient}$$

Wir haben diesen Zusammenhang bei unseren Probanden graphisch festgehalten.
Die Auswertung des Probanden-Kollektivs führt zu einem Streubereich des TZ-Adhäsionskoeffizienten von 0,4 bis 2,0 mit einem Häufigkeitsgipfel der Werte bei 1,35. Die homogene Verteilung der Werte spricht aus den TZ-Adhäsionskoeffizienten der PNA mit einem Häufigkeitsgipfel bei 1,35, während PPA einen etwas größeren Streubereich mit einem Häufigkeitsgipfel bei 1,15 aufweisen. Dies entspricht den Befunden bei den einzelnen Adhäsionswerten (Ns, Cs. C5, C15), die zwischen PPA und PNA eine ähnliche Diskrepanz aufweisen.


Anzahl
Probanden mit positiver Anamnese
(PPA)
0,5
1,0
1,5
2,0
Anzahl
Probanden mit negativer Anamnese
(PNA)
0,5
1,0
1,5
2,0
Anzahl
Thrombozyten-Adhäsions-Koeffizient
Probanden-Kollektiv
0,5
1,0
1,5
2,0
TZ/AZ Koeff.

Teil B:

I. Vorbemerkungen

Aspirin ist eines der bekanntesten Pharmaka der Welt, dessen Wirkstoff, Acetylsalicylsäure, der durch Veresterung der phenolischen Hydroxylgruppe der Salicylsäure mit Essigsäure entsteht, 1898 von Dr. Felix Hoffmann eingeführt wurde. Es fand sich in der Bordapotheke der ersten Menschen, die auf dem Mond landeten, ebenso, wie es zum Inhalt der Schubladen nicht nur amerikanischer Büros und Haushalte gehört. In den USA werden jedes Jahr über 5000 Tonnen Aspirin eingenommen, was verpackt der Ladekapazität von etwa 300 Güterwagen und der Transportkapazität einiger Güterzüge entspricht. Acetylsalicylsäure war für ein Viertel der über 23000 Vergiftungen, die 1964 in Canada registriert wurden, verantwortlich zu machen. (21)

Im Bewußtsein der Menschen ist es die analgetische Wirkung des Aspirins ("Aspirin rettet ihren Kopf"), die durch Einnahme ausgenützt wird. Medizinische Indikationen beschränken sich auf rheumatische Erkrankungen, auf Fieber-und Schmerzzustände. Von den Nebenwirkungen, die nach längerem Gebrauch und höherer Dosierung auftreten, sind subjektiv Ohrensausen, Schwindelgefühl, Benommenheit, Kopfschmerzen zu nennen, daneben sind idiopathischer Haarausfall, Sensibilisierung, Urticaria, Gastritis, gastrointestinale Blutungen, Ulzera, Pruritus, Purpura, Rhinitis vasomotrica, Angioödeme, Erythema multiforme, Dyspnoe, Bronchoconstriction, ferner erhöhte Kapillarfragilität und Petechien bzw. Purpura im Zusammenhang mit Aspirin beschrieben worden.

Aus der bunten Palette von Nebenwirkungen möchten wir eine pharmakologische Wirkung herausgreifen, die Salicylaten eigen ist und die 1883 von BALETTE (3) erstmals beschrieben wurde: die Fähigkeit, eine Hämorrhagie verursachen zu können.

Diese Beobachtung führte zu mehreren Untersuchungen (LINK et al. FRICK, BEAMONT (4), NEIVERT, QUICK (58), ZEMANEK (75), die eine Verlängerung der Blutungszeit nach Aspirin nachweisen konnten, eine Aussage, die nicht pauschal zu nehmen ist, weil einige Autoren diesen Effekt nicht bei allen Probanden nach-

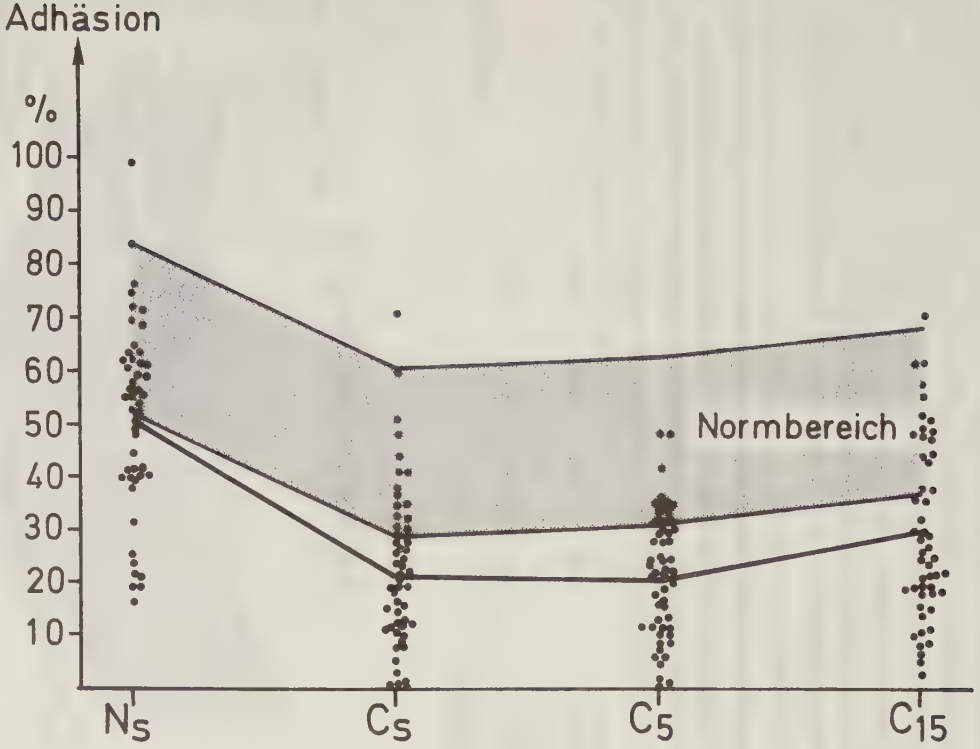
weisen konnten, andere dagegen, wie QUICK, die Meinung vertraten, daß eine bestehende Blutungsneigung wie etwa beim v.W.J.S. durch Aspirinbelastung akzentuiert würde.
Die spezielle Fragestellung unserer Arbeit geht auf eine Beobachtung von BOUNAMEAUX und VAN CAUWENBERGE (13) zurück, die 1954 eine Blockierung der Plättchenadhäsion durch Salicylate erreichen konnten. Der gleiche Befund wurde bestätigt durch GAST (1964) und MORRIS (52), die eine Verminderung der TZ-Adhäsion im Glasperlenfilter nach 3g bzw. 0,5-1,0 g Aspirin nachwiesen.

II. Bestimmung der dynamischen Adhäsion bei Probanden unter Aspirinbelastung

Die Streuung der Adhäsionswerte bei Berücksichtigung des Kollektivs ohne anamnestische Aufteilung der Werte ergibt
bei N_s einen Streubereich von 16% bis 99% (11 - 100 % o.B.),
bei C_s einen Streubereich von 0% bis 71% (5 - 86 % o.B.),
bei C_5 einen Streubereich von 0% bis 48% (7 - 100 % o.B.),
bei C_{15} einen Streubereich von 3% bis 71% (8 - 100 % o.B.).

Die starke Einschränkung des Streubereichs im Gegensatz zu den Adhäsionswerten ohne Aspirinbelastung wird bei C_5 besonders augenfällig.
Als Mittelwerte aller Adhäsionsbestimmungen ergeben sich für N_s 50% (o.B.63%), für C_s 21% (o.B.42%), für C_5 21% (o.B.46%), und für C_{15} 30% (o.B.50%) Adhäsion, Werte, die sich von denen ohne Aspirinbelastung unterscheiden. Innerhalb der praktischen Reproduzierbarkeit der Methodik von 16% liegen bei N_s 71%, bei C_s 72%, bei C_5 89%, bei C_{15} 60% aller ermittelten Adhäsionswerte.
Interessant ist festzustellen, wie viele Adhäsionsbestimmungen in den Bereich der ohne Aspirinbelastung ermittelten Norm fallen: Es sind dies
bei N_s 53 % aller Adhäsionswerte,
bei C_s 31 % aller Adhäsionswerte,
bei C_5 20 % aller Adhäsionswerte,
bei C_{15} 33 % aller Adhäsionswerte.
Diese Tatsache unterstreicht den diagnostischen Wert einer Bestimmung von C_5, der mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Abweichung von der Norm zeigt als N_s, C_s oder C_{15}.

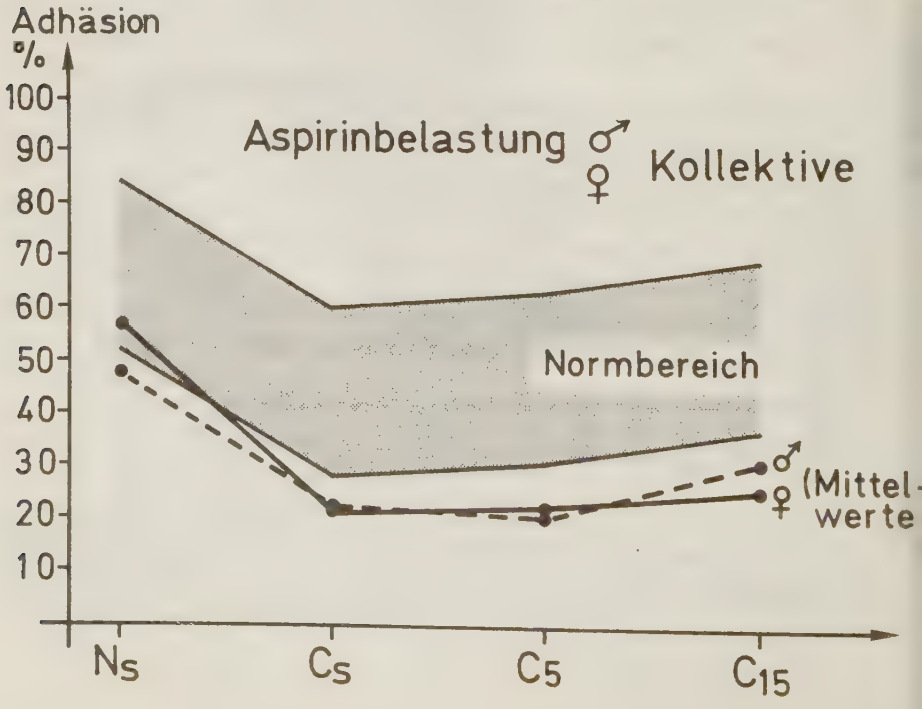
Aspirin - Kollektiv



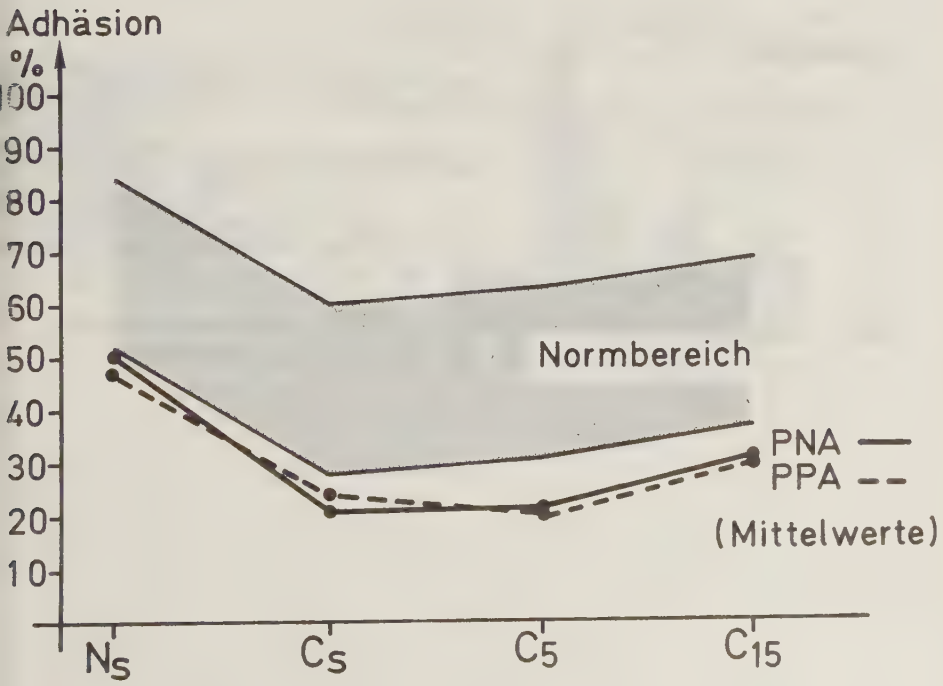
Erstaunlich scheint uns die Tatsache, daß die Mittelwerte der Adhäsionsbestimmungen ohne und mit Aspirinbelastung bei N_s um 13% differieren, obwohl sich 53% aller Adhäsionswerte im Normbereich der nach PNA definierten Adhäsionsbreite befinden. Diese Diskrepanz, die noch unterstrichen wird durch die Differenz der Adhäsionsmittelwerte bei C_s von 21%, bei C_5 von 25% und von C_{15} von 20% und der geringen Streubreite der Adhäsionswerte bei C_s, C_5 und C_{15}, macht die Abnahme der Adhäsion statistisch signifikant. Dies besonders auch deshalb, weil die Differenz der Mittelwerte außerhalb der praktischen Reproduzierbarkeit der Methodik liegt.

Geschlechtsbedingte Unterschiede zwischen männlich und weiblichen Probanden im Hinblick auf die Reaktion mit Aspirin lassen sich nicht mit statistischer Signifikanz demonstrieren.

	N_s	C_s	C_5	C_{15}
männliche Probanden	47%	21%	20%	31%
weibliche Probanden	57%	21%	22%	26%



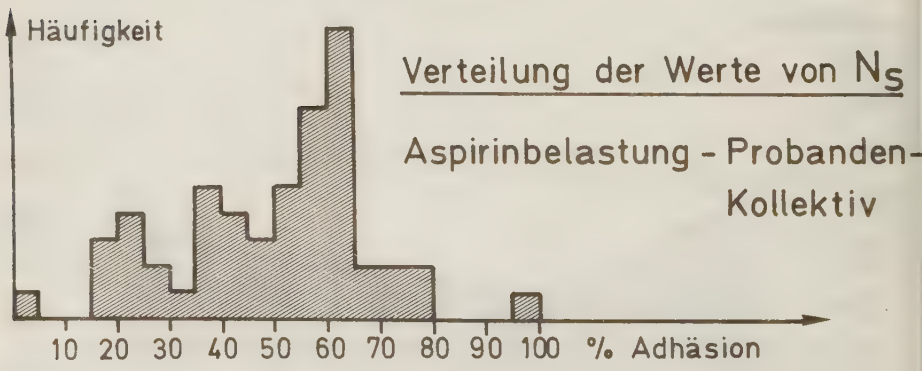
Die Adhäsionsunterschiede nach anamnestischer Aufteilung in PPA und PNA, wie sie ohne Aspirinbelastung gegeben sind, nivellieren sich unter Aspirinbelastung, ein Ergebnis, das nicht ohne weiteres deutbar ist. Wäre dieser Unterschied thrombozytär bedingt (genetisch bedingte verringerte Aktivität eines Enzyms im energieliefernden System der Zelle)so könnte man denselben Blockierungsmechanismus unter Aspirinbelastung annehmen, da sich die Adhäsionsunterschiede ausgleichen; aus einem partiellen Enzymblock wäre durch Aspirin vorübergehend ein totaler geworden. Ein solcher Interpretationsversuch stützt sich auf experimentelle Untersuchungen von GRISOLIA (28) und SMITH, die eine von Salicylaten bzw. Aspirin abhängige reversible kompetitive Hemmung der Triosephospahtdehydrogenase, der Glutaminsäuredehydrogenase und der Alkoholdehydrogenase, d.h. von Dehydrogenasen, deren Coenzyme NAD und NADP sind, nachweisen konnten.



Wenden wir uns nun der Verteilung der Adhäsionswerte der verschiedenen Einzelbestimmungen zu:

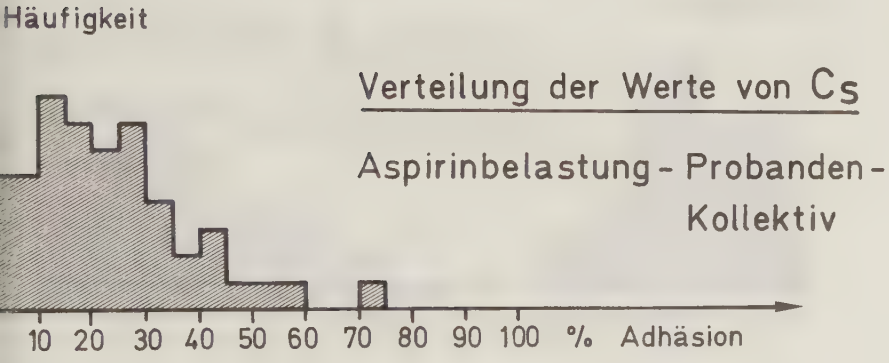
1. N_s -(Nativblut Sofortwert)

Die graphische Darstellung der Adhäsionswerte des Probanden-Kollektivs läßt einen stufenweisen Anstieg der Häufigkeit bis zum Häufigkeitsgipfel erkennen, der bei 61% Adhäsion liegt. Oberhalb von 65 % Adhäsion finden sich nur noch 14 % der Adhäsionswerte, was die geringe Streuung der Werte unterstreicht, die praktisch nur zwischen 15 und 65 % gegeben ist: zwischen 15 und 65 % Adhäsion finden sich demnach 86 % aller Adhäsionswerte. 43 % aller Adhäsionswerte liegen außerhalb des als Normbereich definierten Adhäsionsbereichs und müssen als grenzwertig bzw. als pathologisch angesehen werden.



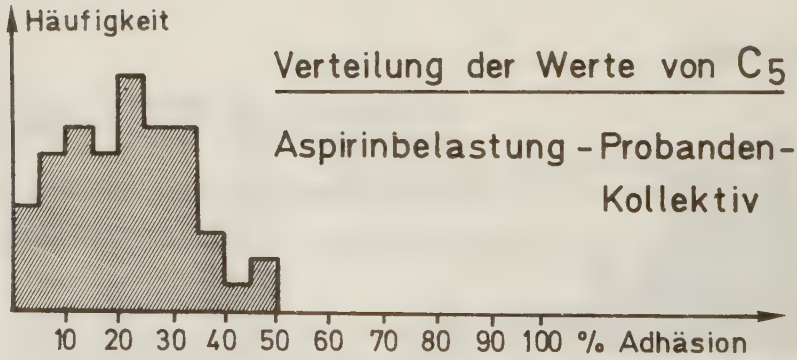
. C_s (Citratblut-Sofortwert)

ie Häufigkeitsverteilung der Adhäsionswerte bei C_s ist harakterisiert durch ein "Häufigkeitsplateau" zwischen 0 % und 30 % Adhäsion mit einem "relativen Häufigkeitsgipfel" bei 12%. In dem Bereich von 0 bis 45 % Adhäsion finden sich 92 %, zwischen 0 und 10 % finden sich 20 % aller Adhäsionswerte. Es liegen 70 % aller ermittelten Werte außerhalb des Normbereichs.



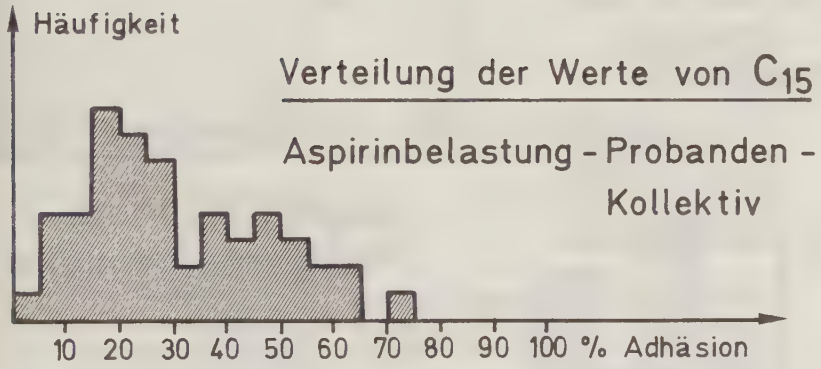
3. C_5 Citratblut - (5 Minutenwert)

Sehr bezeichnend für diese Messung ist, wie schon erwähnt, der geringe Streubereich der Adhäsionswerte, was graphisch gut zum Ausdruck kommt. Einem "relativen Häufigkeitsgipfel" bei 22 % steht eine homogene Verteilung der Adhäsionswerte in einem Bereich zwischen 5 und 35 % Adhäsion gegenüber, in dem 81 % aller Werte zu finden sind. Werte über 40 % Adhäsion finden sich nur noch mit einer Wahrscheinlichkeit von 6 %. Außerhalb des Normbereichs liegen 75 % aller Werte:



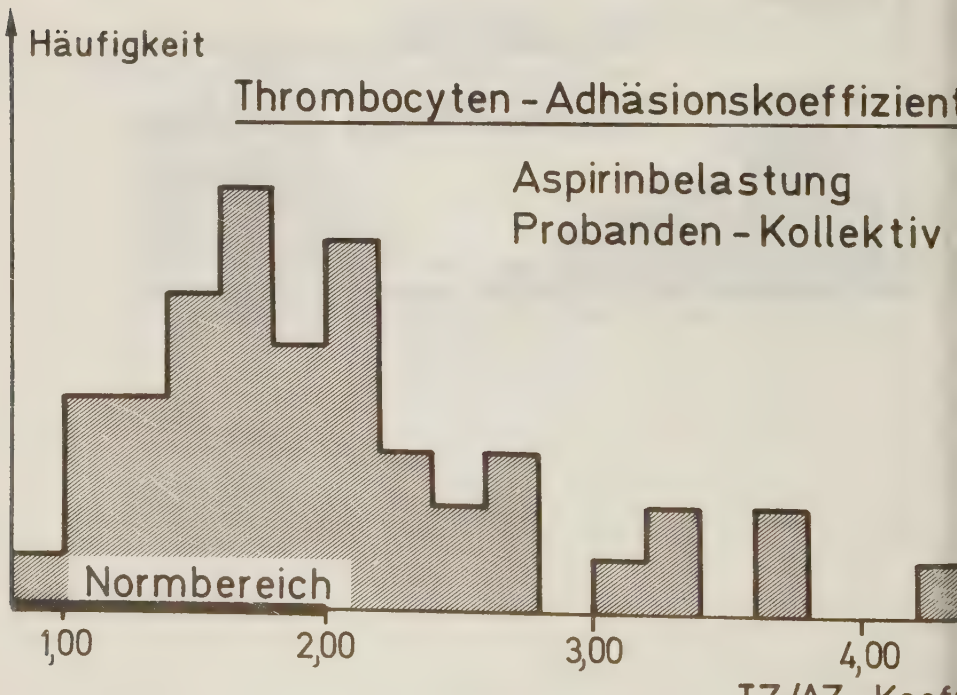
4. C_{15} - Citratblut (15 Minutenwert)

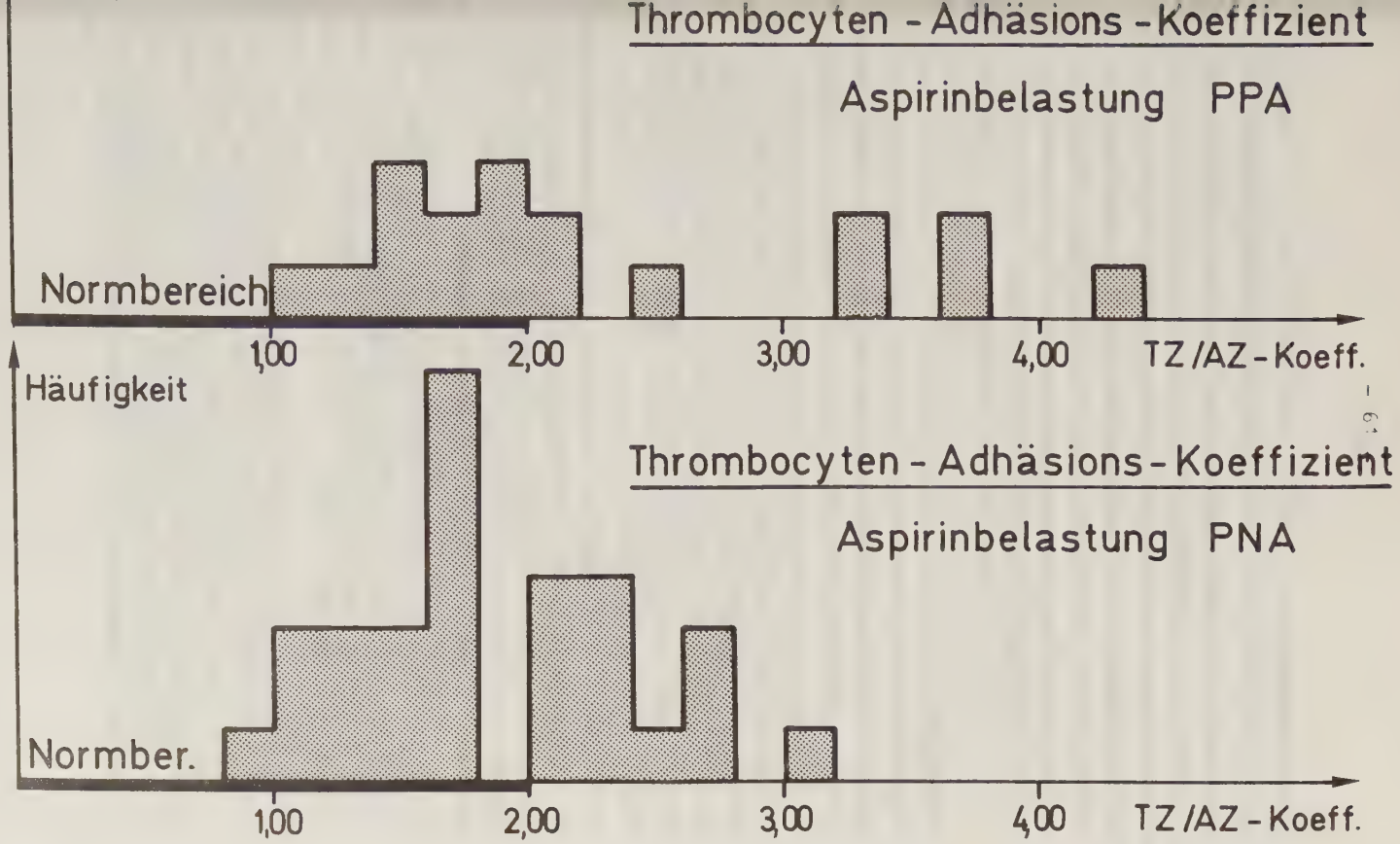
Die Verteilung der Adhäsionswerte führt bei C_{15} zu einem Häufigkeitsgipfel bei 17 % Adhäsion mit einem breiteren Streubereich, dem innerhalb von 5 - 65 % Adhäsion 96 % aller Adhäsionswerte angehören. Bezeichnend ist der Abfall der Häufigkeitsverteilung höheren Adhäsionswerten zu. Bezogen auf die Festlegung der Norm für PNA ohne Aspirinbelastung, finden sich 71 % pathologische Werte.



5. Thrombozyten-Adhäsionskoeffizient

Die Auswertung des Thrombozyten-Adhäsionskoeffizienten bei Aspirinbelastung des Probanden-Kollektivs läßt einen Häufigkeitsgipfel bei 1,70, mit einer breiten Streuung (bis 4,40) über den bei Probanden ohne Aspirinbelastung ermittelten Normbereich hinaus (Norm 0,50 bis 2,00) erkennen.
Die Werte über 2,0 die die qualitative Hemmung der Adhäsivität der TZ gut wiedergeben, sind als pathologisch zu bezeichnen. Deshalb scheint uns der TZ-Adhäsionskoeffizient ein guter Indikator für eine TZ-Adhäsionsverminderung unter Aspirin zu sein. Dies umso mehr, als sowohl bei PPA wie bei PNA deutlich von der Norm abgesetzte Streugruppen (TZ-Adhäsionskoeffizient 2,00) existieren, deren TZ besonders "aspirinsensibel" zu sein scheinen und auf Aspirin mit stark erniedrigter Adhäsion reagieren, die im TZ-Adhäsionskoeffizienten gut zum Ausdruck kommt.




Thrombocyten - Adhäsions - Koeffizient
Aspirinbelastung PPA
Normbereich
1,00
2,00
3,00
4,00
TZ/AZ - Koeff.
Häufigkeit
Thrombocyten - Adhäsions - Koeffizient
Aspirinbelastung PNA
Normber.
1,00
2,00
3,00
4,00
TZ/AZ - Koeff.

Zusammenfassung:

Bei 52 Probanden wurde die dynamische Thrombozyten-Adhäsion unter Aspirinbelastung bestimmt und den Ergebnissen von 68 Probanden ohne Aspirinbelastung gegenübergestellt.
Es zeigte sich eine statistisch signifikante Erniedrigung der Glas-Adhäsion der Thrombozyten, die bei Einzelbestimmungen im C_5 Wert besonders akzentuiert hervortritt und bei Werten des Thrombozyten-Adhäsions-Koeffizienten $> 2{,}0$ mit Sicherheit angenommen werden kann.

Diskussion:

Ausgehend von den Kenntnissen, die durch die Forschung der letzten Jahrzehnte gewonnen wurden, steht die Plättchenaggregation sowohl in Verbindung mit der Hämostase als auch mit Thrombosierungsvorgängen. Die Plättchenaggregation erscheint als ein Geschehen, in das Kollagen aus subendothelialen Gewebsanteilen, extrinsic und intrinsic Thrombin, ADP aus Erythrozyten und Thrombozyten, Adrenalin, Plättchenfaktor 3 und 4 und Fibrin-monomer-Fibrinogen -Komplexe eingeschlossen sind. (LÜSCHER) (42)

Der Bildung des reversiblen primären Plättchenthrombus ist die irreversible Veränderung der Thrombozyten in der viskösen Metamorphose gegenüberzustellen. Diesem Vorgang liegen zwei verschiedene Phasen der Thrombozyten-Agglomeration mit verschiedener Kinetik (O'BRIEN) (16-19) zugrunde:

a) der reversiblen 1. Phase (primäre Aggregation) einer Reaktion zwischen Kollagen und Thrombozyten, die in der Adhäsion einzelner Plättchen an Kollagenfibrillen besteht (O'BRIEN) (16-19).

b) der irreversiblen 2. Phase (sekundäre Aggregation), die durch ADP-Freisetzung (kritische Konzentration von 1,0 bis 2,0 µMol ADP- ZUCKER, PETERSON; unterhalb dieser Konzentration ist die Aggregation reversibel!) aus Thrombozyten entsteht und zu einer Fusion der aggregierten Thrombozyten in eine mehr oder weniger amorphe

irreversibel verbundene Masse führt (visköse Metamorphose), die durch Thrombin verfestigt wird.

In diese "release-reaction" der zweiten Phase der Aggregation eingeschlossen ist ein Freiwerden von ATP, Serotonin, Plättchenfaktor 3 und 4, biogenen Aminen, anorganischem Phosphat, saurer Phosphatase, Magnesium - Stoffe, die aus dem "Schwamm" der Thrombozyten in das umgebende Medium ausgepreßt werden.

Das Zusammenspiel dieser Faktoren innerhalb"der sich selbst potenzierenden Kettenreaktion der Aggregation" (LÜSCHER) (42) ist im einzelnen noch ungeklärt, wenn auch einige Reaktionsformen modellhaft im Vordergrund stehen und ein wichtiger neuer Aspekt dieses "perpetuum mobile" die Tatsache zu sein scheint, daß für diesen Prozeß Fibrinogen (oder eines seiner Abbauprodukte) als plasmatischer Co-Faktor nötig ist.

Im Spiegel der Literatur scheint Aspirin in dieses komplizierte System der Wechselwirkungen einzugreifen, indem es die Entstehung einer kritischen Konzentration von 1,0 bis 2,0 µMol ADP im Plasma, die zum Übergang in die Phase der sekundären Aggregation notwendig ist, verhindert, wobei auch die Freisetzung anderer aggregationsfördernder Thrombozyten-Inhaltsstoffe gehemmt ist.

ZUCKER und PETERSON (77) führten dies auf eine Hemmung der ADP-Freisetzung aus Thrombozyten zurück.

WEISS (69-71) bestätigt dies, findet aber eine normale Plättchenaggregation, wenn exogenes ADP zu plättchenreichem Plasma gegeben wird. Nach Aspirin konnte er eine verringerte mittlere ATP Konzentration in Thrombozyten nachweisen; die Thrombozyten-Adhäsion an Glasperlen fand er nicht erniedrigt.

MAC MILLAN, (44), O'BRIEN 616-19), EVANS (25) konnten eine sekundäre Agglomeration (die durch Adrenalin und Kollagen induziert werden kann) nach Aspirin etwa 6 Tage lang nicht mehr nachweisen, was nach ZUCKER auch für andere Drogen wie Chlorpromazin, Imipramin, Sulfinpyrazon, und Phenylbutazon gilt.

Eine Beeinflussung der primären Aggregation, also des reversiblen Stadiums, scheint durch Aspirin nicht möglich zu sein.

LÜSCHER ist der Meinung, daß Aspirin mit der Aggregation interferiert, die durch Kollagen erzeugt wird, die durch ADP und Thrombin induzierbare Aggregation jedoch nicht beeinflußt.

DAVIES (23) konnte durch Aspirin in hohen Dosen einen erhöhten totalen Adeninnukleotidgehalt des Blutes feststellen, wobei sich das Verhältnis ATP:ADP zugunsten des ATP verschob. Er führt die Verringerung der Thrombozyten-Agglomeration auf die raschere Entfernung von ADP aus der Umgebung der Plättchen zurück.

O'BRIEN (16-19) führt die durch Thrombin induzierte Thrombozyten-Agglomeration auf einen "metabolic pathway" zurück, der intrinsic ADP einschließt, welches in Anwesenheit von Aspirin nicht frei wird. 1/10 normaler TZ beheben den durch Aspirin induzierten Plättchendefekt; die Zugabe von Plasma ist wirkungslos.

SMITH bringt die Veränderung des ADP-Metabolismus in Verbindung mit einer Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung durch Salicylate, die nach CHARNOCK und OPIT auf der Ebene der Mitochondrienmembran existieren könnte.

WEISS und ALEDORT (69) fanden 1967 im Gegensatz dazu keine Hemmung der ADP-induzierten Plättchenaggregation, sahen jedoch eine verminderte Freisetzung von ADP aus den Thrombozyten. Diese Autoren geben 1968 eine verringerte Adhäsion von 18% $\pm$ 8,2% nach Aspirineinnahme an, wobei sich im Vergleich zu einem Placebo die Adhäsion um 8,5% $\pm$ 2,3% erhöhte. Die Menge des dabei freigewordenen ADP's verringerte sich um 10,8$\pm$ 2,5 mµ Mol/10^9TZ nach Aspirineinnahme gegenüber einer Zunahme von 1,67$\pm$2,24 mµ Mol/10^9TZ nach der Placebogabe.

EVANS und MUSTARD (25) konnten die durch Kollagen induzierte Aggregation durch Aspirin beim Kaninchen deutlich hemmen, während die durch ADP induzierte Aggregation dadurch nicht zu beeinflussen war.

KLESZYNSKI und BASTIAN (40) (1968) wiesen ebenfalls eine Hemmung der durch Kollagen induzierten Aggregation im Rattenplasma durch Aspirin nach.

So unterschiedlich die experimentellen Befunde gerade in diesem Punkt sind, so vielfältig sind die Versuche, die Mechanismen dieser verminderten ADP-Konzentration zu erklären.

WEISS (71) und O'BRIEN nehmen eine für ADP selektive Änderung der Membranpermeabilität an.

SMITH diskutiert eine reversible, kompetitive Hemmung von Dehydrogenasen (Triosephosphat-Dehydrogenase, Glutaminsäure-Dehydrogenase, Alkohol-Dehydrogenase) deren Coenzyme NAD und NADP sind. Dies wäre mit einer Verringerung der ATP-Produktion und nicht mit einer Erhöhung derselben verbunden, die DAVIES experimentell nachweisen konnte.

MILLER (50) fand in Aspirin eine Substanz, die einen stabilisierenden Effekt auf die lysosomale Membran der Rattenleberzelle ausübt. In welchem Zusammenhang dieses Ergebnis zu der Aspirinwirkung auf Thrombozyten steht, ist noch ungeklärt.(51).

Der fundamentale Defekt auf molekularer Ebene, der für die TZ-Dysfunktion nach Aspirin verantwortlich zu machen ist, bleibt somit noch Gegenstand spekulativer Deutung.

Interessant ist, darauf hinzuweisen, daß sich in der Natur das unfreiwillige Experiment einer Krankheit findet, die in einer Blutungsneigung besteht, die ähnlich der Aspirinwirkung mit einer Hemmung der Freisetzung des thrombozytären intrinsic ADP einhergeht und als"Portsmouth - Syndrom" kürzlich in die Literatur eingegangen ist.

Das von uns verwendete Testsystem der dynamischen Adhäsionsbestimmung läßt keine Entscheidung darüber zu, welche durch spezifische Stoffe ausgelöste Aggregation durch Aspirin gehemmt wird. Eine Aussage über die Aspirinwirkung ist lediglich im Hinblick auf die Glasadhäsion möglich.

Differenzierte Angaben über thrombozytäre Funktionszustände sind nur durch Belastung mit mehreren Stoffen, die verschiedene Parameter der Agglomeration darstellen wie ADP, Aspirin, Kollagen, Adrenalin, Serotonin, Thrombin zu machen und im Photometer zu objektivieren (AGGELER) (60) (optical-density-method).

Die Frage, ob eine Thromboseprophylaxe über eine Hemmung der sekundären Aggregation der Thrombozyten möglich ist, kann heute noch nicht beantwortet werden,weil keine exakten klinischen Untersuchungen darüber existieren. Die heute übliche Form der Thromboseprophylaxe und -therapie bedient sich der Antikoagulantien vom Typ des Heparins und des Cumarins, denen man nun im Hinblick auf die neuen Untersuchungen über die Thromboseentstehung theoretisch Stoffe gegenüberstellen kann, die über eine Hemmung der TZ-Aggregation bestimmte Thrombosevorgänge verhindern könnten.

Nach einer Untersuchung von THIES (48) an 30493 Sezierten des Path. Institutes der Universität Hamburg fanden sich bei 16,23% aller Untersuchten Makrothrombosen und bei 3,8% eine Lungenembolie, die zum Tode führte. Im Hintergrund dieser Zahlen, die etwa einer Zahl von 1-2 Millionen der jetzt lebenden Bundesbürger den Tod an einer Lungenembolie prophezeien, wird die Forschung über Thromboembolien zu einem Problem ersten klinischen Ranges.

Teil C:

I.Bestimmung der dynamischen Adhäsion bei Patienten mit v.W.J.S.

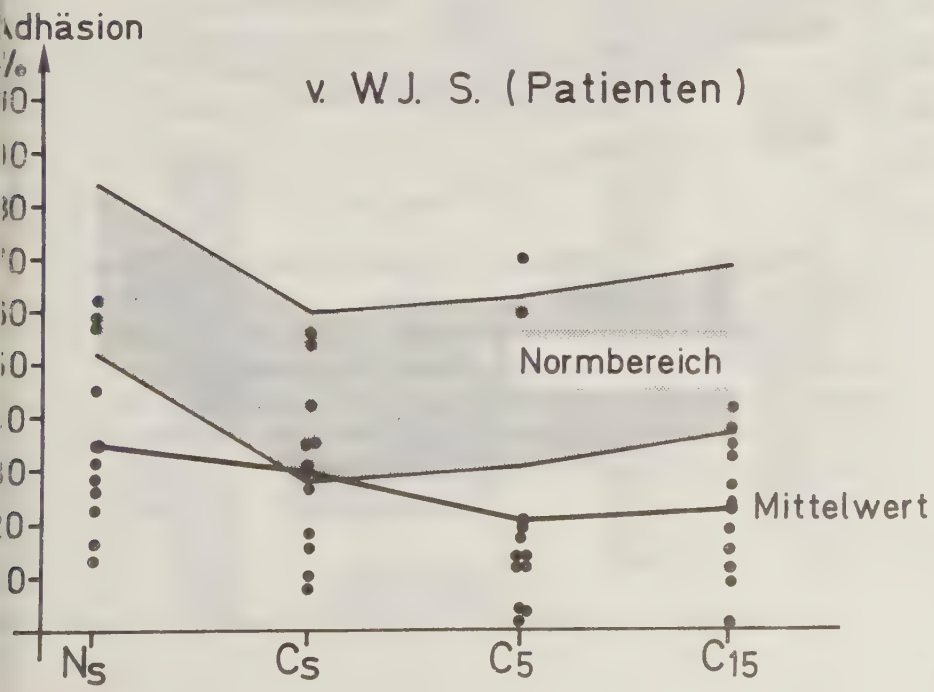
Von den 11 von uns untersuchten Patienten waren 5 (45%) männlichen, 6 (55%) weiblichen Geschlechts.

1. Die Streubreite der Adhäsionswerte des Patienten-Kollektivs war bei:

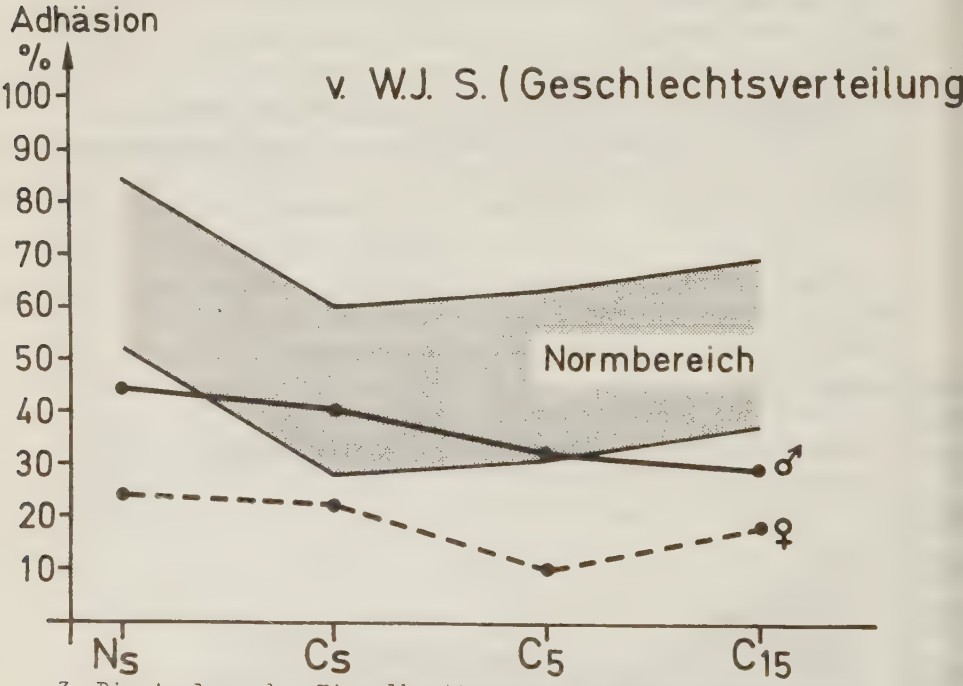
N_s	13 - 62 %
C_s	8 - 56 %
C_5	0 - 70 %
C_{15}	0 - 42 %

Die Mittelwerte aller Bestimmungen ergeben für N_s 35%, für C_s 29%, für C_5 20% und für C_{15} 23% Adhäsion; path. Werte finden sich bei

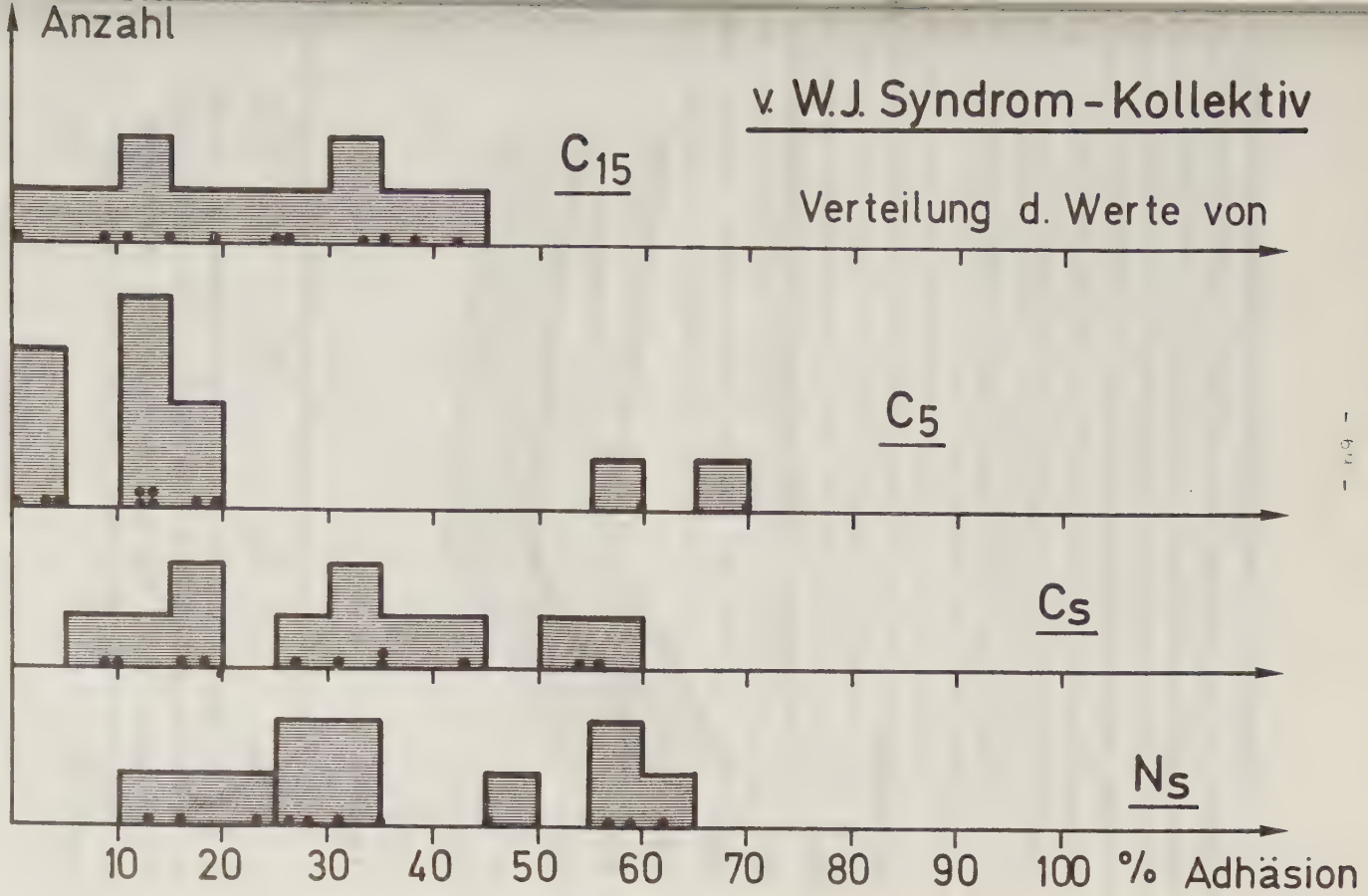
N_s	in 73 %
C_s	in 45 %
C_5	in 91 %
C_{15}	in 82 % aller Messungen.



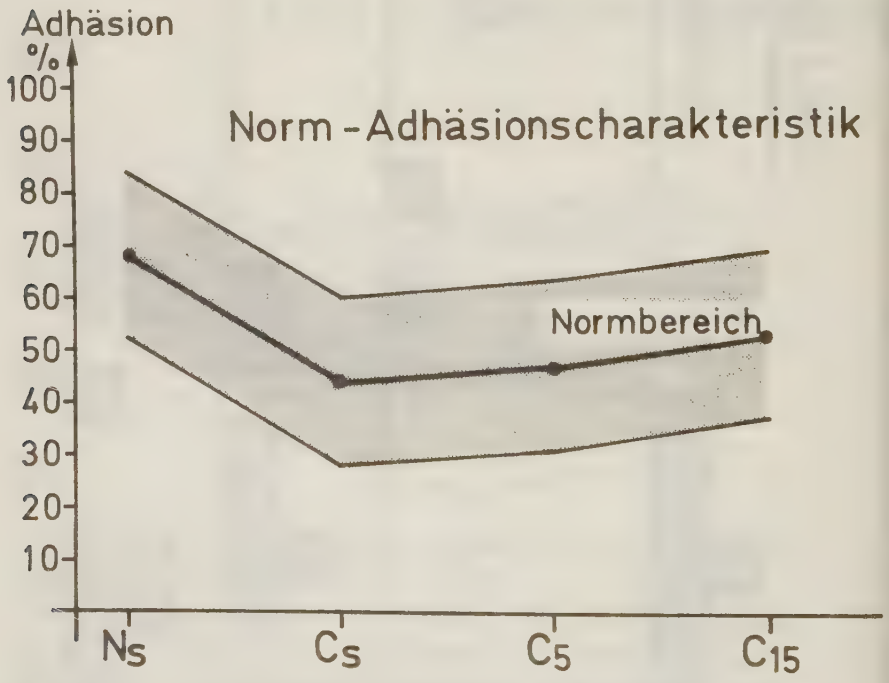
2. Die Aufteilung nach dem Geschlecht (Mittelwerte) ergibt für männliche Patienten Adhäsionswerte im unteren Normbereich, die als leicht pathologisch anzusprechen sind, bei weiblichen Patienten liegen diese deutlich in dem als pathologisch bestimmten Bereich. Die Diskrepanz beider Gruppen tritt graphisch deutlich hervor und liegt bei N_s, C_s und C_5 außerhalb der praktischen Reproduzierbarkeit der Methodik, kann aber wegen der geringen Zahl der Fälle in statistischem Sinne nicht als signifikant interpretiert werden.



3. Die Analyse der Einzelbestimmungen läßt eine inhomogene Reaktion der TZ auf Lagerung erkennen, die besonders bei C_5 hervortritt (sehr niedere und sehr hohe Adhäsionswerte), aber auch bei C_s in Form von 55% innerhalb des Normbereichs liegender Adhäsionswerte zum Ausdruck kommt.


Anzahl
v. W.J. Syndrom - Kollektiv
C15
Verteilung d. Werte von
C5
Cs
Ns
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
% Adhäsion

Dieser Veränderung der Reaktion der TZ auf Lagerung gegenüberzustellen ist eine bei der individuellen Auswertung der Adhäsionswerte gegebene, in fast allen Fällen nachweisbare, von der Norm der ermittelten Adhäsionscharakteristik abweichende pathologische Reaktionsweise der Thrombozyten. Diese pathologische Reaktionsweise ist gegeben etwa durch eine Konstellation C_s, $C_5 > N_s$ oder C_s, $C_5 > C_{15}$ oder $N_s = C_s = C_5$, einem verzögerten Abfall der Adhäsion zwischen N_s und C_5 oder einem ausbleibenden Anstieg derselben im C_{15}-Wert.

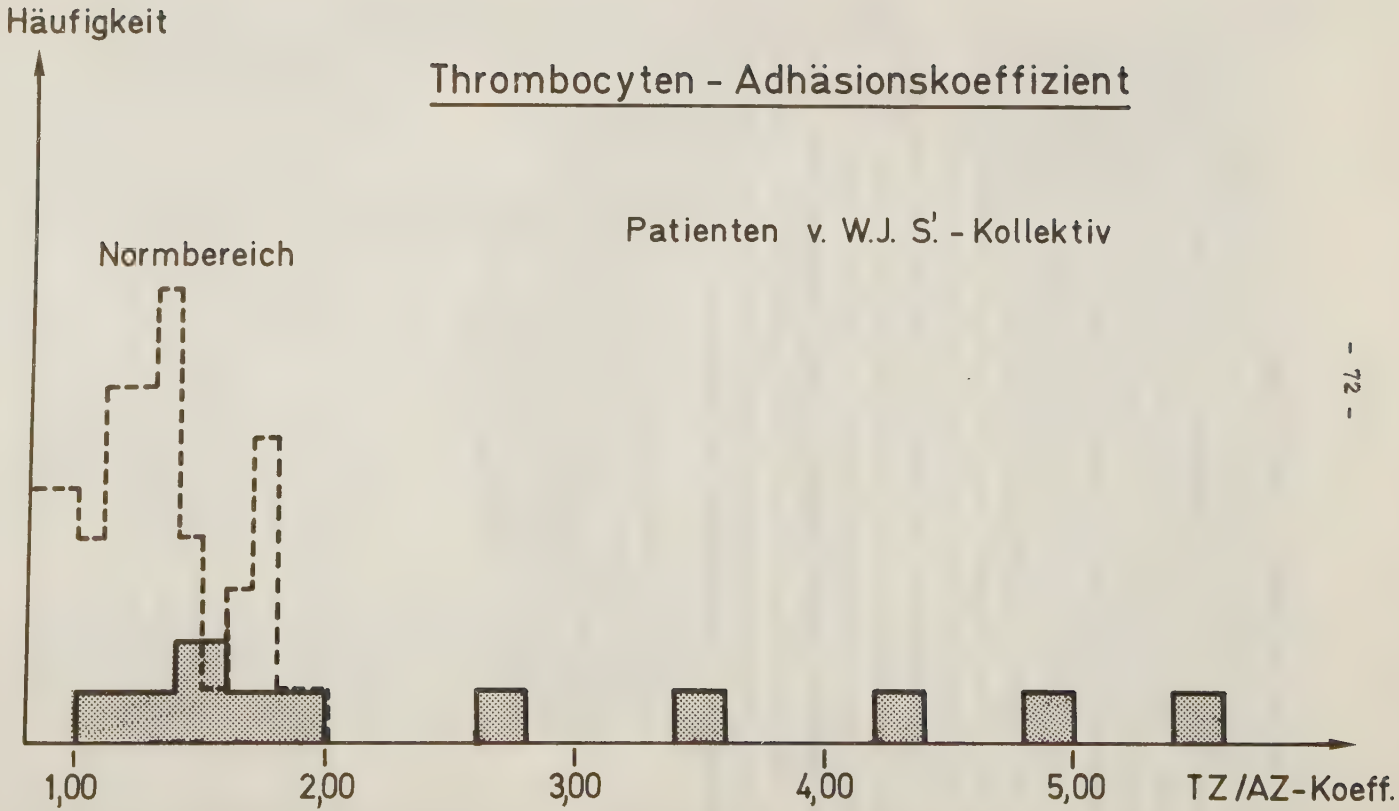


Es sei der Hinweis erlaubt, daß diese Veränderungen sowohl bei Probanden mit als auch ohne Aspirinbelastung in Einzelfällen gegeben sind, das Gros der Probanden jedoch eine Adhäsionscharakteristik zeigt, die der oben skizzierten entspricht.

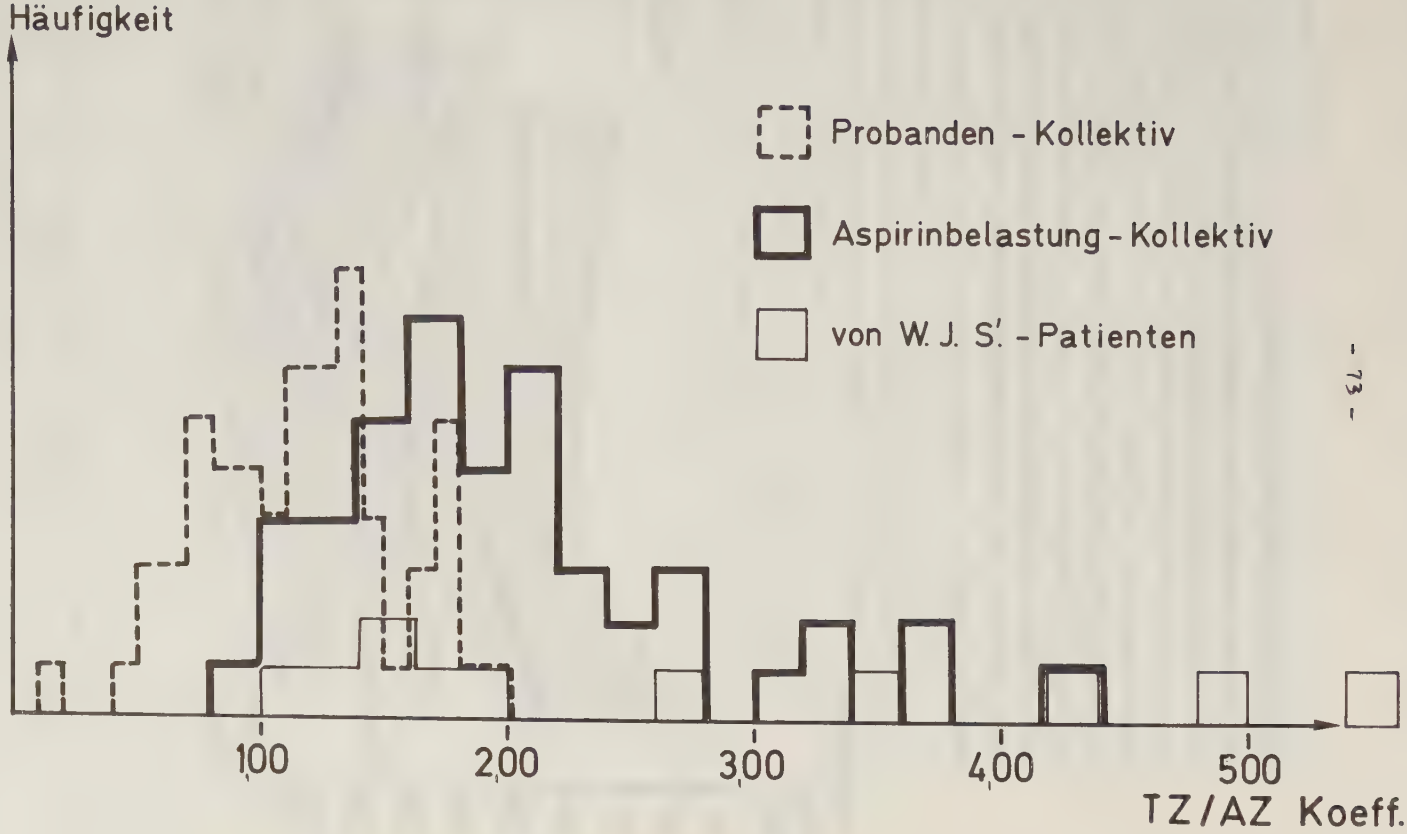
j. Thrombozyten-Adhäsions-Koeffizient

Der Quotient aus der TZ-Zahl und der Adhäsionszahl gibt einen breiten, weit über den Normbereich hinausgehenden Streubereich wieder, in dem sich höheren Werten zu (TZ/AZ > 3,00) auch die klinisch schwerer verlaufenden Krankheitsbilder finden. Die im Normbereich liegenden Werte entsprechen mit einer Ausnahme den leichteren Fällen mit nur gelegentlichen Blutungsepisoden.

Der Vergleich aller untersuchten Kollektive im Hinblick auf den TZ/AZ-Koeffizienten zeigt die unterschiedliche Reaktion der Probanden mit Aspirinbelastung und der Patienten mit M.W.J.S. im Vergleich zur Norm, die bei den Patienten mit M.W.J.S., die einen TZ/AZ-Koeffizienten > 2,50 haben, mit subaqualen Blutungszeiten größer 15' als klinisches Indiz verbunden ist. Dieser Vergleich besagt außerdem, daß es sich bei einem TZ/AZ-Koeffizienten, der größer ist als 2,0, entweder um eine Aspirinwirkung handelt, oder die Existenz einer verringerten Plättchenadhäsion anzunehmen ist.

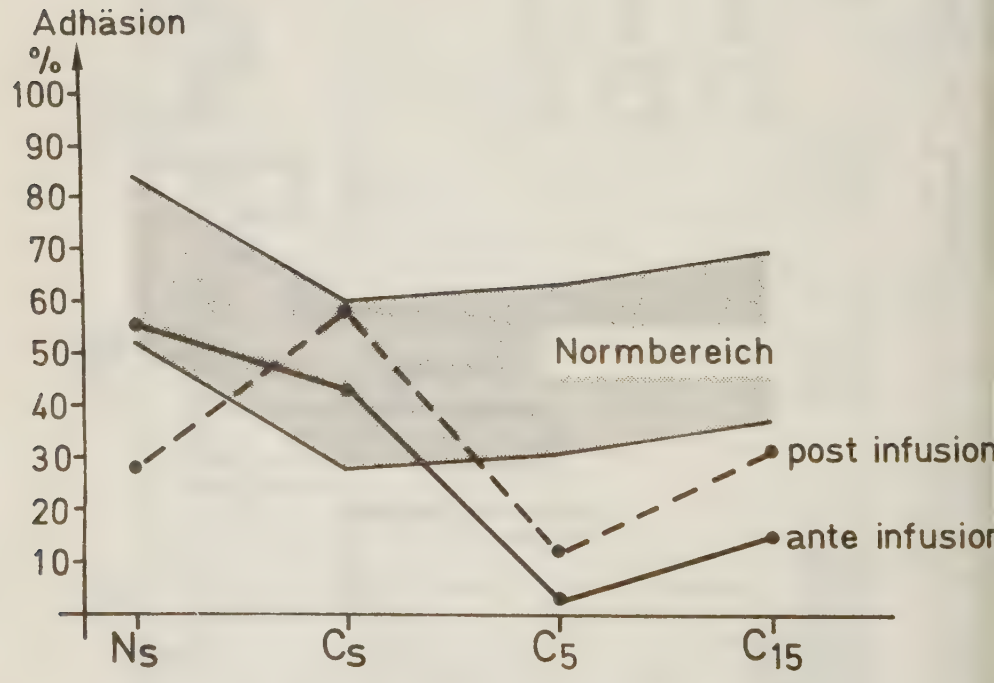

Häufigkeit
Thrombocyten - Adhäsionskoeffizient
Patienten v. W.J. S. - Kollektiv
Normbereich
1,00
2,00
3,00
4,00
5,00
TZ/AZ-Koeff.

Vergleich der untersuchten Kollektive im Spiegel des TZ/AZ-Koeffizienten



5. v. W.J.S. und Frischplasmainfusion

Zur Vorbereitung auf eine Zahnextraktion wurde Pat. G.T. (Fall 9) in die hämostaseologische Ambulanz von R. Marx eingewiesen, wobei wir den Effekt der Zufuhr von 500 ml Frischplasma und 2 g Ugurol / die oral auf die dynam. TZ-Adhäsion festzuhalten suchten. Dabei war eine Erhöhung der dynam. Adhäsion in C_s, C_5 und C_{15} nachzuweisen, die auch SALZMAN und ZUCKER (77) bei ähnlichen Untersuchungen finden konnten. Die Zahnextraktion selbst verlief ohne Komplikationen.



Pat. G.D. Fall 1

Anamnese: Bei Zahnextraktionen bestanden für einige Tage Nachblutungen, die mehrmals Krankenhausaufenthalte notwendig machten. Sonst neben Hämatomneigung unauffällig. Selten Epistaxis.

B: Hämostaseogramm

Nativgerinnungszeit nach Lee White (normal bis 11 Min.): 6'12'', 13'!

Subaquale Blutungszeit nach Duke (normal bis 6 Min.): 16', 17'.

Quick (normal > 70%):90. Thrombozytenzahl: 136.800

Thrombinzeit: normal

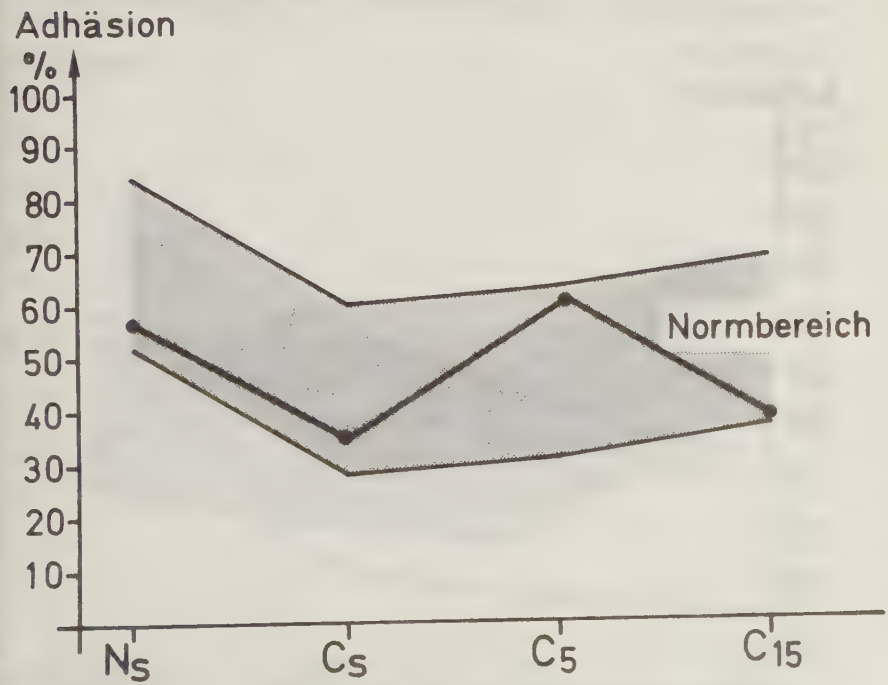
Plasma-Biggs: (Faktor VIII normal > 35%): 12,0'' (Norm 11,0'')

Serum-Biggs: (Faktor IX normal > 50%): 13,5'' (Norm 13,4'')

PTA-Biggs: 12,0'' (Norm 16,4'')

Hb 13,9 g %; Erythrozyten 5,10 Mill.; Leukozyten 5.100;

Diagnose: v.W.J.S. Angiohämophilie B



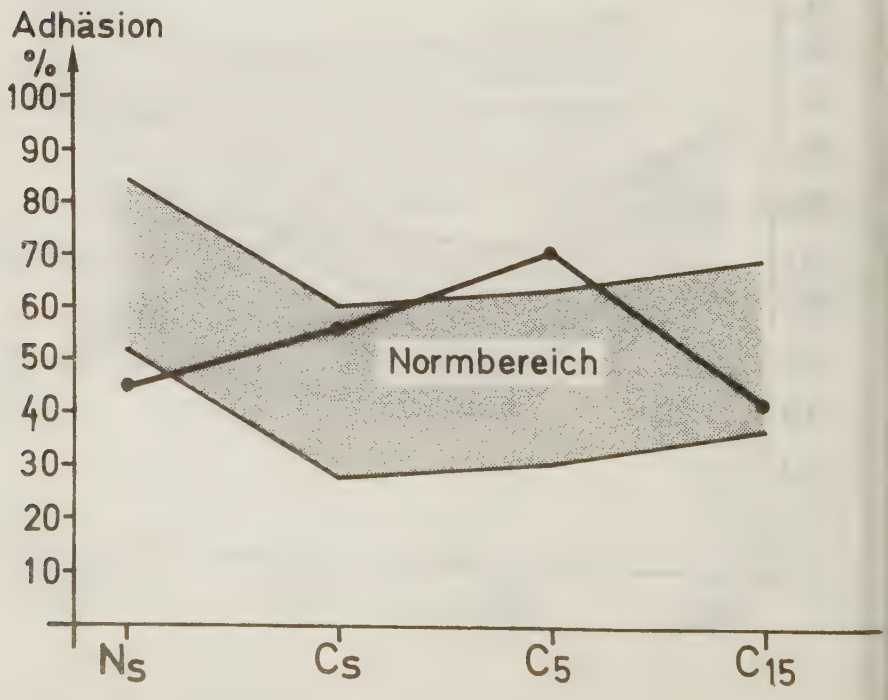
Pat: J.P. Fall 2

Anamnese: Patient gibt häufig Epistaxis an. Nach Nasenoperation starke Nachblutung, ebenso nach Tonsillektomie. Bruder hatte nach der selben Nasenoperation ebensolche Komplikationen. Ausgesprochene Blutungsdiathese nach Verletzungen. Hämarthros im Knie bzw. im Ellbogengelenk.

Hämostaseogramm

Nativgerinnungszeit nach Lee White: 8'3'', 9'
Subaquale Blutungszeit nach Duke: 9'10'', 9'39''
Quick: 70 % Thrombozytenzahl: 213.600
Thrombinzeit: norm. CAF-Elektrophorese
TEG r (normal < 13'): 12 Min. Albumin 52 rel.%
k1(normal < 8'): 9 Min. α-1-Glob. 6 rel.%
m_ξ(normal >90) : 123 α-2-Glob. 9 rel.%
PTA-Biggs: (vorphase): 23,4'' (norm 16,4'')
Plasma-Biggs: 18.0'' β- Glob. 13 rel.%
Serum-Biggs: 22,2'' γ- Glob. 20 rel.%
Gesamteiweiss 7,55g% F-V 100 %
Hb 14 g%; Hb_E 32 ; Erythrozyten: 4,45 Mill.;Leukozyten:3.200

D: v.W.J.S.



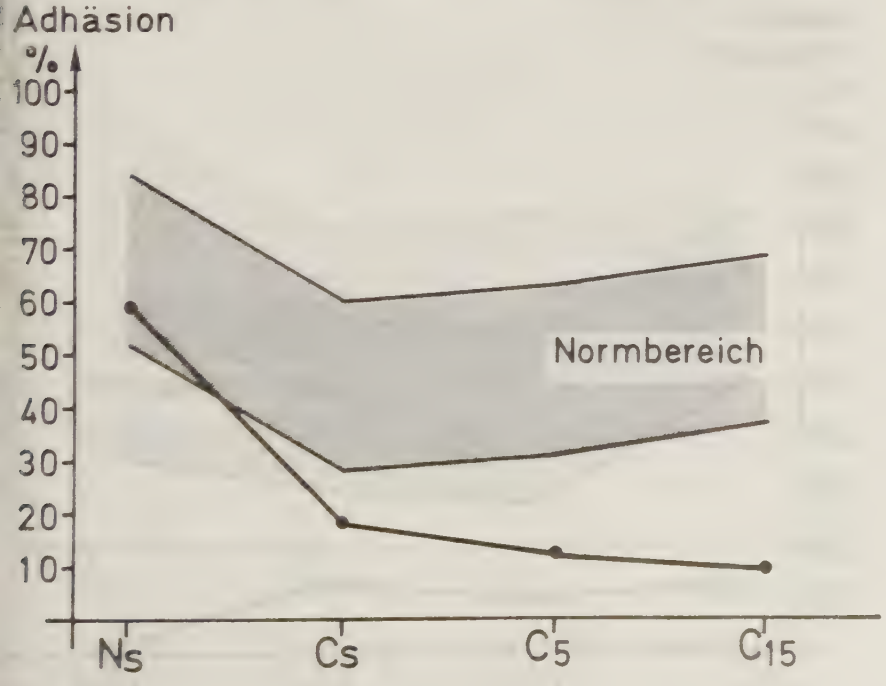
Pat: O.G. Pall 3

Anamnese: Starke Hämatome nach geringfügigen Prellungen (Skilaufen), häufig Epistaxis und Zahnfleischbluten stehen im Vordergrund der allg. Beschwerden. Seit 12 Monaten besteht leichte Hämaturie, gelegentlich sind peritibiale Ödeme vorhanden.

Hämostaseogramm

Nativgerinnungszeit nach Lee White: 7'30''
Subaquale Blutungszeit nach Duke: 11', 9'50''
Quick: 100% Thrombozytenzahl: 237.600; Thrombinzeit:norm.
TEG r (normal 13'): 10'
k_1 (normal 8'): 8,5'
m_ε (normal 90): Abriss
Plasma-Biggs: 15,6''; Serum-Biggs: 10,8'' (norm 13,4'')
PTA-Biggs: (Vorphase): 11,8
CAF-Elektrophorese
Albumin 49 rel.%; α_1-Glob. 6 rel.%; α_2-Glob. 10,5 rel.%
β-Glob. 11,5 rel.%; γ-Glob.23 rel.%; Gesamteiweiß: 7,95 g%

Diagnose: v.W.J.S.



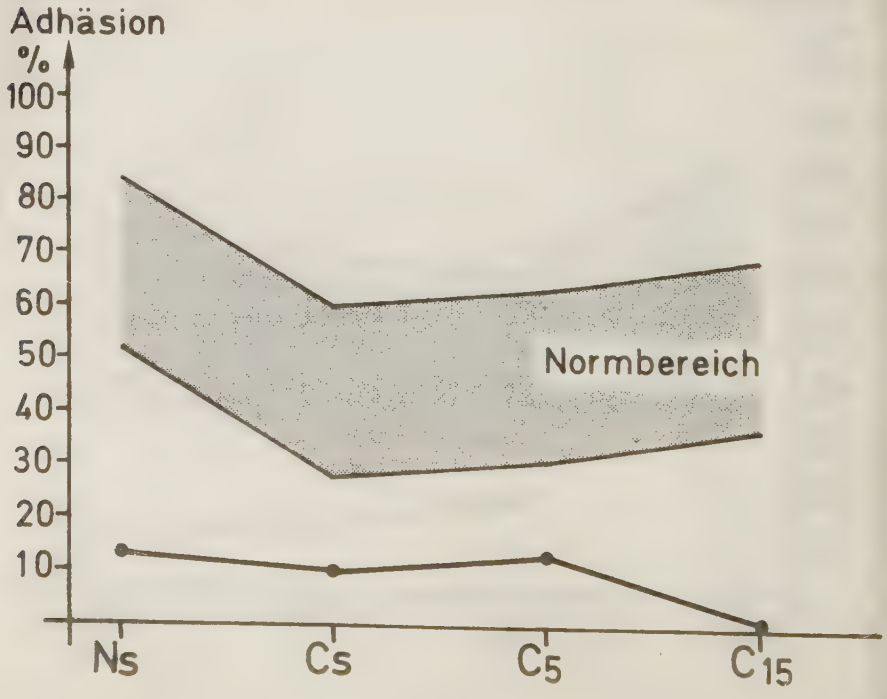
Pat: C.L.G. Fall 4

Anamnese: Erste Blutungstendenz bestand in häufigem spontanem Nasenbluten im Kleinkindesalter, das sich bis heute mehrmals im Jahr in Form schwerer, langdauernder Epistaxis wiederholt. Daneben treten Hauthämatome nach Mikrotraumen und längere Blutungen bei Verletzungen auf. Eine Pyelonephritis mit 8 Jahren war mit Makrohämaturie begleitet. Ein hoch fieberhafter grippaler Infekt mit 10 Jahren führte zu stärkstem Nasenbluten, Abgang von Teerstühlen und mehrmaligem Erbrechen in Folge verschluckten Blutes. Klinikeinweisung.

Hämostaseogramm:

Nativgerinnungszeit nach Lee White: 6'30''
Subaquale Blutungszeit nach Duke: 10' !, 20'
Quick: 100 %, Thrombozytenzahl: 238.800
TEG r (normal 13'): 11'
k_1 (normal 8'): 9'
m_ξ (normal 90): 46
Faktor VIII(normal > 35%): 40%
Serum-Biggs: (Faktor IX normal > 50%): 25%
Hb 4,9 g%; Erythrozyten: 2,17 Mill.; HbE 23; Leukozyten:3.900

Diagnose: v.W.J.S.

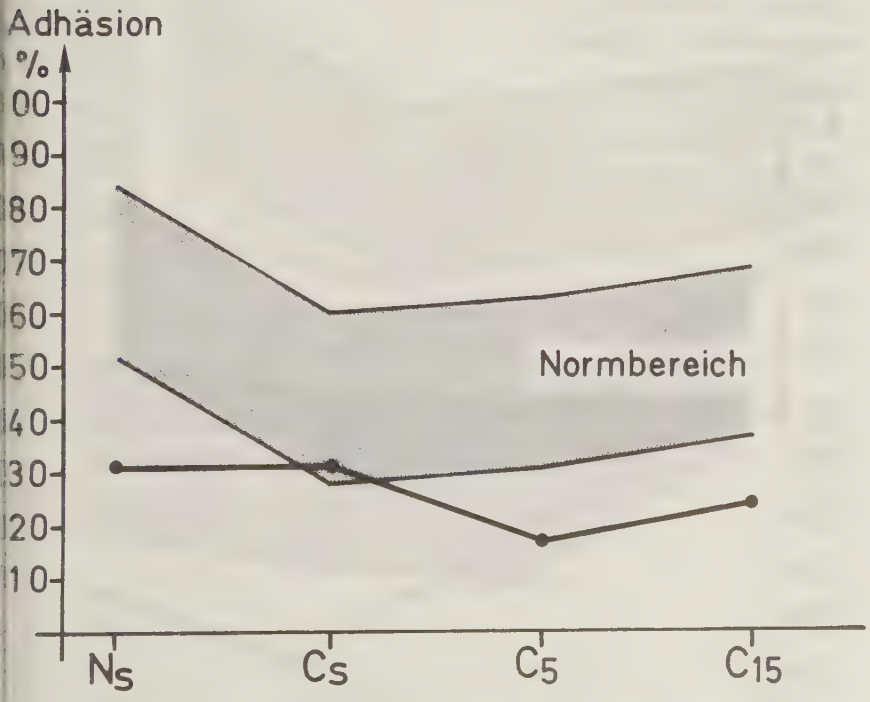


Pat: C.F. Fall 5

Anamnese: Wegen starker Darmblutungen bei Polyposis intertinalis 2-jähriger stationärer Krankenhausaufenthalt: 300 Bluttransfusionen ! Colektomie 1963 und Anus preaternaturalis. Seit der Operation sind keine Blutungen mehr aufgetreten. Sonst keine verstärkte Blutungsneigung vorhanden. Keine Expistaxis.

Hämostaseogramm:
Quick: 100%
Thrombozytenzahl: 135.600
TEG r (normal 13'): 12'
k_1 (normal 8'): 10'
$m_{\mathcal{E}}$ (normal 90): 52
Plasma-Biggs: 22,5'' (Norm 13,5'')

Diagnose: v.W.J.S. leichtere Form



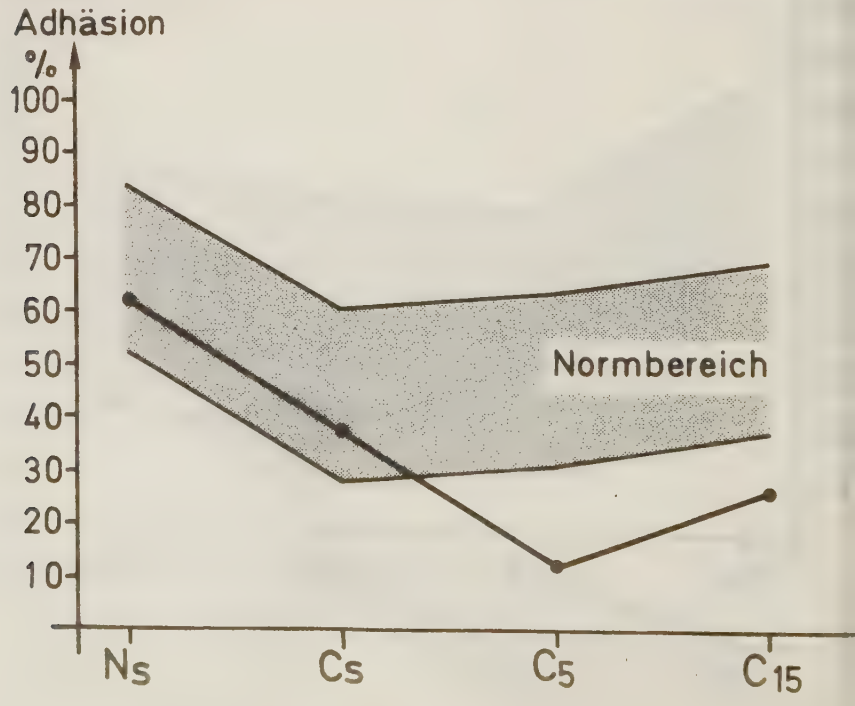
Pat: W.O. Fall 6

Anamnese: Epistaxis häufig, oft tagelang. Gelegentlich Mund- und Rachenblutung, besonders nach dem Zähneputzen. Stärkere Blutungen oft nach dem Rasieren. Nach Zahnextraktionen 8-12 Stunden lange Nachblutungen.

Hämostaseogramm:

Nativgerinnungszeit nach Lee White: 5'
Subaquale Blutungszeit nach Duke; 6'/9'
Quick-Index: 85 %
Thrombozytenzahl: 207.600
Thrombinzeit: norm
CAF-Elektrophorese:
Albumin 40 rel.%
α-1-Glob. 7 rel.%
α-2-Glob. 11 rel.%
β-Glob. 14 rel.%
γ-Glob. 19 rel.%
Gesamteiweiß: 7,95 g%

Diagnose: v.W.J.S.

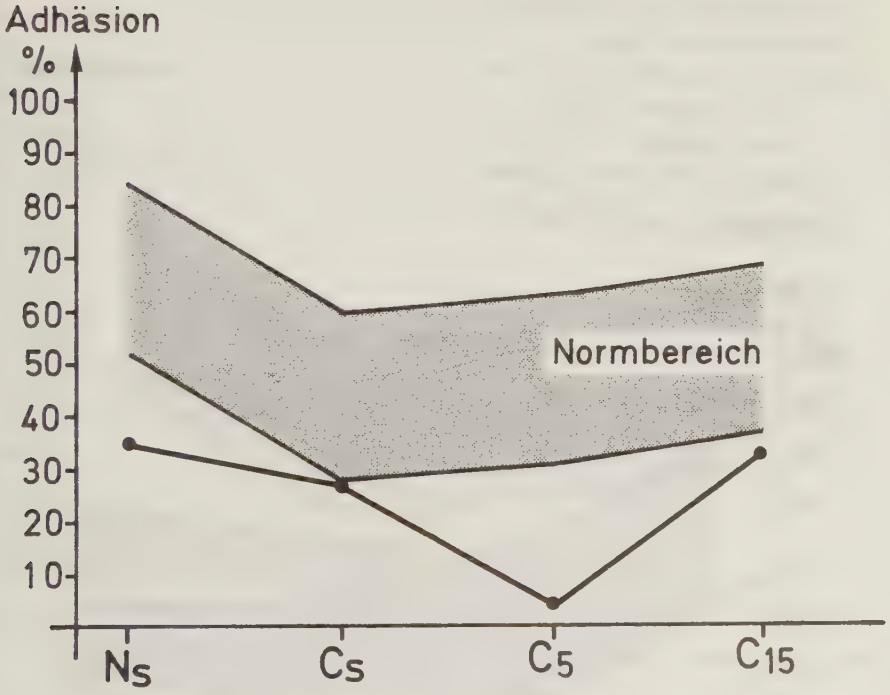


Pat: S.G. Fall 7

Anamnese: Seit ihrer Kindheit litt Pat. an Blutungsneigung, die besonders nach Traumen in Form von Hämatomen bestand, häufig Epistaxis. Zahnextraktionen sind mit starken, tagelang anhaltenden Nachblutungen verbunden. Bruder "Bluter".

Hämostaseogramm:

Diagnose: v.W.J.S.



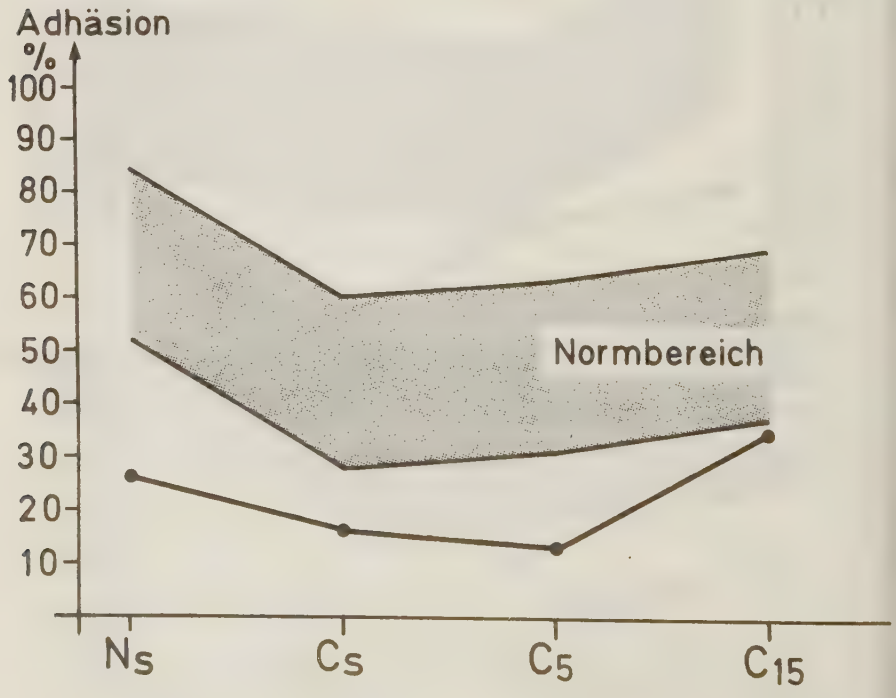
Pat: R.B. Fall 8

Anamnese: 1962 verlor Pat. Leibesfrucht (Sectio caesarea, 7. Monat) wegen starker Blutungen, die post partum 5 Wochen anhielten. (Fe 68,0g%, 5 Bluttransfusionen und Cohn Fraktion II). die Periode dauert oft 14 Tage. Nach Zahnextraktionen bestanden starke, tagelange Blutungen. Keine Epistaxis.

Hämostaseogramm:

Nativgerinnungszeit nach Lee White: 8 1/2 Min. / 6 1/2 Min.
Subaquale Blutungszeit nach Duke: 20' !!
Quick-Index: 79 %
Thrombozytenzahl: 346.000
Thrombinzeit: norm
TEG r (normal 13'): 13'
k_1 (normal 8'): 7'
m_ε (normal 90): 47
Plasma-Biggs: 15,4'' (norm 11,5'')

Diagnose: v.W.J.S. Angio A

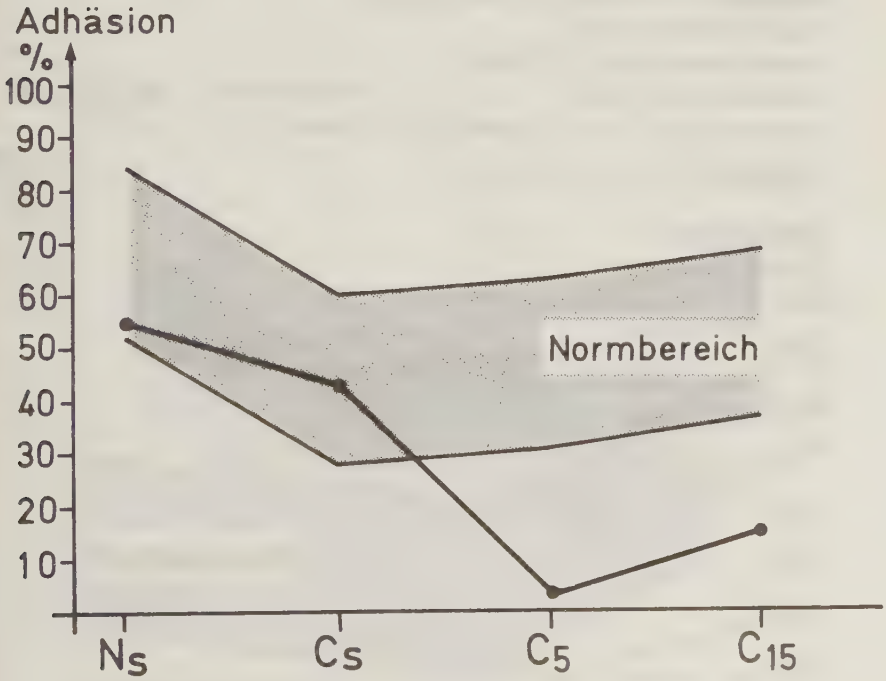


Pat: Th. G. Fall 9

Anamnese: Erstmals trat mit 2 Jahren spontan Epistaxis auf, heute etwa 1 bis 2 mal monatlich, jedoch nur wenige Minuten. Hauthämatome, gelegentlich nach Bagatelltraumen, nie spontan. Regelmäßig Zahnfleischbluten, verlängertes Bluten nach Verletzungen.
Blutungstendenz verstärkt nach fieberhaften Infekten.

Hämostaseogramm:

Diagnose: v.W.J.S. Anlage



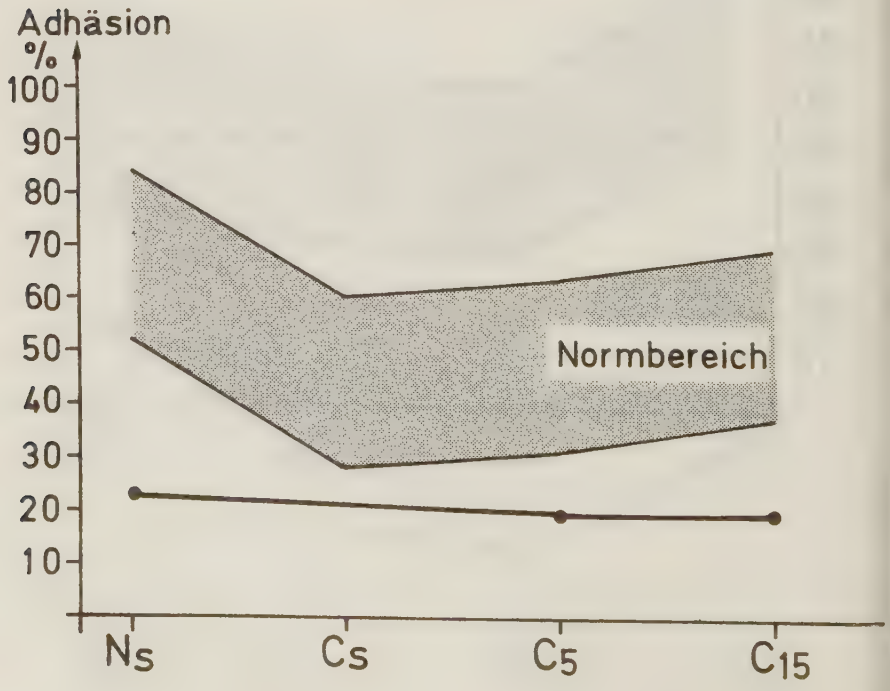
Pat: G.Chr. Fall 10

Anamnese: Im Alter von 6 Monaten erstmals spontane Epistaxis, die auch heute noch mit verschiedener Dauer auftritt. Die Dentition war mit stundenlangen Blutungen verbunden, Blutungen treten auch bei kleinen Schnittwunden auf und besonders auch nach Insektenstichen.
Menarche im 14. Lebensjahr, normale Blutungsdauer 6 bis 8 Tage Nach fieberhaften Erkrankungen bestanden Menorrhagien von 2-3-wöchiger Dauer, die zweimal zur Klinikeinweisung zwangen.

Hämostaseogramm:

Nativgerinnungszeit nach Lee White: 9'5''
Subaquale Blutungszeit nach Duke: 12', 20'
Quick-Index: 77 %
Thrombozytenzahl: 175.000
Plasma-Biggs: Norm Faktor VIII = 100 %
Serum-Biggs : 27,0''(norm=16,6'')Faktor IX = 25 %

Diagnose: v.W.J.S. Angio B

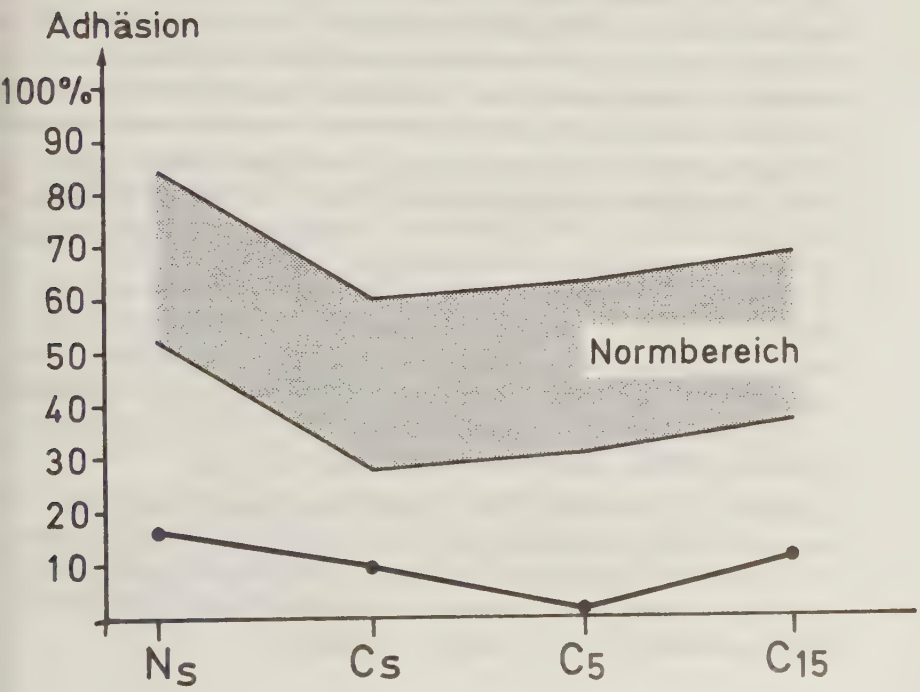


Pat: G.B. Fall 11

Anamnese: Beginn eines spontanen Nasenblutens im 2. Lebensjahr. Mit 5 Jahren Cystitis, die von hohem Fieber und Makrohämaturie begleitet war. Große Hämatome zeigen sich schon nach unbedeutenden Bagatelltraumen. Häufig Epistaxis mit oft mehrstündiger Dauer. Zahnfleischbluten besteht regelmäßig beim Zähneputzen. Der Zahnwechsel war immer mit stärkeren Blutungen verbunden. Menarche mit 14 Jahren.

Hämostaseogramm:
Subaquale Blutungszeit nach Duke: 15' !

Diagnose: v.W.J.S. Anlage Angio B



Zusammenfassung:

Von 11 Patienten mit v.W.J.S. wurde die dynam. TZ-Adhäsion bestimmt. Die Auswertung ergab bei 7 Patienten eine TZ-Adhäsion unterhalb der Norm. Die anderen Patienten, deren Adhäsionswerte teilweise im Normbereich liegen, lassen pathologische Reaktionsformen des Adhäsionsverlaufs erkennen. Eine ergänzende Funktion im Hinblick auf die Beurteilung einer erniedrigten Adhäsion kann man dem Thrombozyten-Adhäsions-Koeffizienten zugestehen, der größer 2,0 (bei normaler TZ-Zahl!) eine sicher erniedrigte TZ-Adhäsion wiedergibt und in unseren Fällen mit einer deutlich pathologischen subaqualen Blutungszeit einhergeht.

Diskussion:

Die von Willebrand-Jürgens-Syndrome werden heute als die häufigsten hereditären hämorrhagischen Diathesen angesehen (R.MARX 1954), die kein einheitliches Krankheitsbild darstellen, sondern durch eine Polymorphie verschiedener miteinander kombinierter pathogenetischer Formen charakterisiert sind. Die Frage, ob in den Kreis der pathogenetischen Faktoren eine primäre oder sekundäre Plättchenfunktionsstörung eingeschlossen ist, blieb in den letzten Jahren Gegenstand heftiger Kontroversen. So analysierte HELLEM (32) 1960 15 Personen mit v.W.J.S. und fand bei 10 Patienten die TZ-Adhäsion normal, 5 Personen zeigten eine Adhäsion unter der Norm, die er auf den niedrigen Hämatokrit zurückführte. BORCHGREVINK (8) (1961) ermittelte die Thrombozyten-Adhäsion in vitro an Glas als normal, während die in vivo gemessene TZ-Adhäsion nach seiner Methode gleich null war.

SALZMAN (61) studierte 1963 11Patienten, deren Plättchenadhäsion stark verringert war, ließ jedoch die Frage offen, ob es sich um einen Plättchendefekt ("intrinsic platelet disorder") oder einen plasmatischen Defekt handelt, der die Plättchenadhäsion im v. W.J.S. verändert.

VAINER und CAEN (66) fanden in 10 Fällen von v.W.J.S. eine pathologische Plättchenaggregation, die sie photometrisch verifizieren konnten.

LEHMANN, JÜRGENS und ERIKSSON (41) berichteten 1964 von 19 Aalandblutern, bei denen in 18 Fällen eine stark erniedrigte Glasadhäsion zu demonstrieren war, die mit größerer Regelmäßigkeit vorhanden war als eine Verlängerung der Blutungszeit. Die verringerte Plättchenadhäsion in vivo und in vitro sprach ihrer Meinung nach für eine Plättchenbeteiligung in der Ätiologie dieses Hämostasedefekts, sie schlossen aber die Möglichkeit des Fehlens eines plasmatischen "Willebrand-Faktors" nicht aus.

ZUCKER zeigte 1963 bei 4 von 9 Patienten mit v.W.J.S. eine verringerte Plättchenadhäsion an Glas, obwohl die intraindividuellen Schwankungen sehr groß waren.

ODEGAARD und SKALHEGG (55) beschrieben 1964, daß die ADP-induzierte Plättchenaggregation in plättchenreichem Citratplasma bei Patienten mit v.W.J.S. gleich null war.

CRONBERG und NILSSON (54) konnten 1965 keinen Unterschied zwischen 60 v.W.J.S.-Patienten und 63 Normalpersonen mit Hellems Methode finden.

JÜRGENS, LEHMANN und ERIKSSON (41) analysierten 1966 erneut 32 Aalandbluter, bei denen 21 Personen eine verminderte oder keine Plättchenadhäsion erkennen ließen, 11 Personen dagegen der Norm angehörten. Auch sie beschrieben intraindividuelle Schwankungen der Aggregationstendenz der Plättchen, wie dies vom klinischen Bild her bekannt ist.

HOLDRINET, EWALS und HAANEN (33)(1968)führten das abnorme Aggregationsmuster der TZ bei 11 Patienten auf einen Plättchendefekt zurück, der eine abnorme Aggregation und Desaggregation hervorruft.

GROSSPETER (29), aus dem Labor von R. Marx, untersuchte 1968 13 Patienten mit v.W.J.S., bei denen sich in 9 Fällen eindeutig pathologische, in einem Fall leicht pathologische Werte zeigen ließen. 3 Patienten gehörten der Norm an.

QUICK (58) (1966) führte das v.W.J.S. auf das Fehlen eines "anti-bleeding-factors" zurück, dessen Abwesenheit in subklinischen Fällen durch Aspirin verstärkt wird, und hoffte durch einen Aspirin-Tolerance-Test diese Anlage akzentuieren zu können.

WEISS, ALEDORT und KOCHWA (68) sprechen beim v.W.J.S. von einer normalen Plättchenaggregation durch Kollagen und einer normalen ADP-Freisetzung. Das genaue Studium eines Patienten mit klassischer v.W.J.-Symptomatik ergab eine deutliche Phase der sekundären Aggregation nach ADP und Adrenalin-Stimulierung.

Heute ist man dabei, die Leistungsfähigkeit der dynam. Adhäsionsbestimmung in der Modifikation nach SALZMAN im Hinblick auf die Unterscheidung von Normalen und Patienten mit v.W.J.S. zu studieren. (43)

Denn die diagnostischen Kriterien für die v. Willebrand-Jürgens-Syndrome sind immer noch ein offenes Problem. Es bleibt zukünftigen genaueren Analysemöglichkeiten vorbehalten, den pathogenetischen Komplex der v.Willebrand-Jürgens-Syndrome in exakt abgrenzbare Untergruppen aufzugliedern.

Unsere Untersuchungen geben die Schwierigkeiten wieder, die sich in der Ausführung, Interpretation und Analyse thrombozytärer Funktionszustände ergeben.

Code für die Zusammenstellung der exp. Ergebnisse

Zur Anamnese (= AM)

1 verstärkte Blutungsneigung
2 Hämatome
3 petechiale Blutungen
4 Zahnfleischbluten
5 häufiges Nasenbluten
6 starke Blutungen nach Zahnextraktionen
7 Menorrhagien, Metrorrhagien
8 Magen-Darmblutungen
9 starke Blutungen nach Operationen
10 Blutungen bei den Eltern bzw. Großeltern
11 Hepatitis
12 Alkohol
13 Nikotin

Nr Nummer des Probanden
N Name des Probanden m = männlich
w = weiblich
A Alter des Probanden
N_s Nativvenenblut-Sofortwert
C_s Citratblut-Sofortwert
C_5 Citratblut-5Min.Wert
C_{15} Citratblut-15 Min.Wert
TZ Thrombozytenzahl in Tausend
AZ Adhäsionszahl $(N_s+C_s+C_5+C_{15})$

$$TZ/AZ=\frac{(TZ\text{-}Zahl\ :\ 1000)}{(N_s+C_s+C_5+C_{15})}$$

h Uhrzeit des Versuchs
Nik Nikotin p = Pfeife
Alk Alkohol
S Sonstiges
AE Aspirin-Einnahmezeit
VZ Versuchszeit

P r o b a n d e n - ohne Aspirinbelastung

Nr	N	A	N_s	C_s	C_5	C_{15}	TZ	AZ	TZ/AZ	h	AM	Nik	Alk	S
1	AE	m. 25	59	38	47	57	175	201	0,875	19		15/d	1/2	fragliche Allergie
2	RD	m. 26	28	52	34	30	184	144	1,270	19	4,11,		3/2	
3	KFS	m.24	75	52	49	40	166	216	0,745	17				Vater Exitus d.Becken-
4	KA	m. 24	59	32	100?	47	140	238	0,580	17^{30}		+	+	venenthrombose
5	HK	m. 26	82	34	42	50	180	208	0,815	17^{15}				
6	MF	m. 25	56	48	60	53	260	217	1,195	17^{30}	4,5,			
7	ML	m. 26	83	63	65	86	204	277	0,735	17^{45}				Grippe
8	KK	w. 23	78	76	100?	66	314	320	1,000	17				
9	WK	w. 24	100	56	43	32	158	231	0,685	17	4,7,			Ovulationshemmer 6 Mon.
10	BÜ	w. 24	80	41	71	75	151	267	0,562	17^{10}	4,10,11,			Tonsillektomie Nachblut.
11	EH	m. 25	96	42	74	55	336	267	1,260	17^{10}	4,	15/d	+	
12	GS	w. 24	83	51	86	64	132	284	0,465	17^{30}	2,4,			Einnahme v.Fe,Ca-Tabl.
13	WC	w. 24	50			61				17^{15}		20/d		Viel Kaffee!Encephabol
14	RH	m. 23	63	47	2?	39	186	151	1,235	18		+	+	Arbid,Vit.C,Grippe
15	GR	m. 24	48	27	50	44	219	169	1,290	18^{15}				
16	EU	m. 27	37	25	33	20	185	115	1,620	18^{30}				
17	HM	m. 23	40	28	36	18	171	122	1,395	18	4,		+	
18	KW	m. 24	40	35	38	37	258	150	1,731					
19	RB	m. 25	76	62	29	58	180	225	1,250				+	
20	AM	w. 24	35	28	23	62	249	148	1,680		4,		4/d	

Nr	N	A	N_s	C_s	C_5	C_{15}	TZ	AZ	TZ/AZ	h	AM	Nik	Alk	S
21	AS	m. 23	73	59	38	56	266	226	1,175	15^{15}				
22	GS	w. 23	74	48	39	41	271	202	1,340	15^{15}		10/d	+	
23	CM	w. 24	52	36	33	35	206	156	1,320	17			+	
24	SE	m. 24	48	31	42	43	180	164	1,090				+	
25	BR	m. 23	42	58	62	43	238	205	1,160		4,			
26	HM	m. 24	71	15	48	63	151	197	0,756		4,		1/2	Analgetika
27	SH	m. 25	83	60	69	60	260	272	0,980	12^{45}			+	
28	HR	m. 23	86		78					13	4,		+	
29	TH	m. 26	58	86	48	35	184	227	0,825	13^{30}			1/2	
30	DC	m. 25	93	36	37	48	139	214	0,656	14		8/d	1/2	
31	JS	m. 25	11	5	7	80	169	103	1,640	17		+	+	Grippe Fluprim
		25	35	19	23	75	138	152	0,910	17^{15}		5P/d	2/2	Wiederhol.Arbid
32	SM	m. 23	65	80	80	88	239	313	0,765			15/d	1/2	
33	GH	m. 25	81	44		80	162						1/2	
34	BP	m. 27	55	48	86	51	226	240	0,940	17			1/2	
35	SK	m. 27	90	25	25	36	250	176	1,420	14		30	3/2	
36	AS	w. 25	60	48	41	65	157	214	0,735	13				viel Tee
37	AJ	m. 25	46	34	61	31	194	172	1,130	13	4,			
38	MW	m. 29	27	14	40	38	168	119	1,420	12	4,	p	+	Tbc-Test läuft
	MW	m. 29	36	16	25	11	172	88	1,960	17	4,	p	2/2	Kontrolle
39	KW	m. 24	86	41	33	52	242	212	1,140	17^{45}				

Nr	N	A	N_s	C_s	C_5	C_{15}	TZ	AZ	TZ/AZ	h	AM	Nik	Alk	S
40	DS m.	25	76	63	50	62	137	251	0,545	17^{30}				
41	WA m.	25	40	9	31	28	185	108	1,710	17	5,9,	20/d	+	
		25	45	30	26	8?	198	109	1,820		5,9,	20/d	+	Kontrolle
42	RB m.	25	68	34	28	45	306	175	1,750	17	4,		+	
43	HH m.	24	85	61	32	100	210	278	0,755			20/d	1/2	
44	NB m.	24	86	36	30	44	312	186	1,590	16			+	
45	HM m.	25	98	45	47	42	196	232	0,855					
46	AL w.	25	80	86	69	38	345	273	1,260		2,?	12/d		
47	KW m.	25	57	37	62	32	252	188	1,340		4,	25/d	3/2	
48	GL w.	23	100	48	26	24	194	198	0,995		2,		+	
49	RX m.	27	37	37	39	53	294	166	1,770			15/d		
50	HH m.	25	35	46	39	52	342	172	1,980	17^{30}	3,4,	20/d	3/2	
51	RW m.	26	65	61	17	81	186	224	0,885	17	4,5,9,	15/d	+	Viel Kaffee
52	UR m.	25	55	17	43	39	205	154	1,335	17				
53	ZG m.	24	45	29	33	37	167	144	1,165		4,	+	+	
54	RW m.	24	61	45	72	50	304	228	1,335	17		3P	2/2	
55	SP.m.	27	40	40	44	60	209	184	1,135	18	5,	15/d	1/2	5,nach Alkoholgenuss
56	ML m.	26	23	31	39	55	208	148	1,390	17^{25}				
57	RP m.	23	95	33	43	65	320	236	1,355	17^{35}				
58	NW m.	25	58	45	56	35	278	194	1,430	17		10/d	4/2	
59	ML m.	25	59	27	23	65	230	174	1,320	13^{15}			+	Ruhr i.selben Jahr,

Nr	N	A	N_s	C_s	C_5	C_{15}	TZ	AZ	TZ/AZ	h	AM	Nik	Alk	S
60	DH	w. 26	70	36	45	49	224	200	1,120	12^{30}				Tetanus,Rötelnimpfung v.7 Tg.
61	AW	m. 28	54	35	35	47	294	171	1,720	12			1/2	
62	GA	m. 31	57	33	44	50	185	184	1,000	12^{15}		15/d	1/2	
63	FG	m. 26	74	56	51	70	169	251	0,675	17			1/2	
64	BC	w. 24	38	29		31	188			17^{30}		10/d		
65	RW	w. 24	51	25	45	63	200	184	1,085	17^{15}		20/d	3/2	
66	JE	m. 26	58	59	46	53	197	216	0,912	17		20/d	2/2	
67	RK	m. 26	47	14	55	42	234	158	1,480	17	2,			
68	HE	w. 25	95	19	48	40	254	202	1,260	13^{15}				Gelonida 1 Jahr Eugynon

Probanden - mit Aspirinbelastung

Nr	N		A	N_s	C_s	C_5	C_{15}	TZ	AZ	TZ/AZ	AE	VZ	AM	Nik	Alk	S
1	WK	w.	25	60	48	18	7	278	133	2,090	14^{30}	16^{35}	4,7,	+	+	Ovulationshemmer
2	K	m.	24	54	51	16	45	162	166	0,980	15^{45}	17^{50}				Vater n.Op. AM 9
3	K	m.	28	19	32	12	30	152	93	1,640	18	15^{50}				
4	AN	w.	25	60	44	48	50	385	202	1,620	11	13				Buskopan um 10^h
5	RW	m.	27	56	38	48	49	224	191	1,170	11^{45}	13^{35}	4,5,9,	15/d	+	
6	JS	m.	26	39	8	32	36	254	115	2,200	13^{55}	16^{05}		5P	2/2	
7	NH	m.	27	40	41	42	44	272	167	1,640	14	17^{15}		15/d	1/2	
8	CB	w.	25	22	5	21	16	198	64	3,100	14	17^{15}		10/d		
9	DR	m.	27		60	34					14^{45}	17^{25}			+	
10	BP	m.	28	40	0?	24	47	308	111	2,785	14^{45}	17			1/2	
11	SK	m.	25	62	12	6	18	208	98	2,130	15	17				
12	GH	m.	26	52	12	6	52	218	122	1,800	14^{45}	16^{50}			2/2	
13	EA	m.	26	57	16	30	21	224	124	1,840	15	16^{45}	5,	15/d	1/2	Sodbrennen n. Aspirin
14	CM	w.	25	62	19	6	29	208	116	1,790	15	17				
15	RB	m.	26	50	30	37	62	189	179	1,060	15^{10}	17^{10}				Kopfschmerzen n. Aspirin
16	NB	m.	25	72	37	33	14	334	156	2,140					+	
17	WA	m.	26	60	22	25	22	204	129	1,580	15	17^{15}	1,9,	20/d		
18	HK	m.	27	55	35	28	29	185	147	1,260	11^{15}	13^{15}				
19	DH	w.	27	75	2	28	25	302	130	2,320	11^{30}	13^{30}				

Nr	N	A	N_s	C_s	C_5	C_{15}	TZ	AZ	TZ/AZ	AE	VZ	AM	Nik	Alk	S
20	HM	m. 25	19	9	12	8	346	48	7,230	13^{30}	15^{40}			2/2	
21	GL	w. 24	61	8	11	33	228	113	2,060	15^{05}	17^{20}	2,		+	
22	SE	m. 25	52	19	23	9	202	103	1,960	14^{15}	16^{15}	4,			
23	WK	m. 25	69	23	30	58	249	180	1,380	14^{30}	16^{30}			+	
24	SD	m. 26	44	2	31	26	179	103	1,740	15	17				
25	ML	m. 26	76	1	2	30	260	109	2,380	14^{20}	16^{30}			+	
26	MF	m. 26	61	18	25	71	246	175	1,410	16^{15}	17^{50}	4,5,			
27	HH	m. 26	41	12	22	19	250	94	2,660	15	17		20/d	3/2	
28	RK	m. 26	41	28	36	49	278	154	1,810	15	18	4,			
29	AS	w. 24	62	12	19	11	154	104	1,480	15^{10}	16^{50}				viel Kaffee
30	BU	w. 25	58	26	25	56	222	165	1,350	15^{05}	17^{20}	4,11,			
31	GA	m. 32	63	29	32	20	184	144	1,280	11^{45}	13^{40}		+	+	
32	KW	m. 25	63	19	16	52	252	150	1,680	13	15^{20}			+	
33	SH	m. 26	55	41	14	19	322	129	2,500	13	15^{15}	4,		+	
34	KW	m. 26	38	28	34	22	330	122	2,720	11^{10}	13^{15}		11/d	2/2	
35	FG	m. 27	1	11	9	36	212	57	3,720	13^{30}	14^{50}	4,		2/2	nur 1 g Aspirin
36	AS	m. 24	16		12	38				11^{05}	13			1/2	
37	DC	m. 26	99	14	7	45	169	165	1,020	12^{45}	14^{45}		+	1/2	
38	MW	m. 30	24	10	12	19	236	65	3,620	12^{15}	14^{20}	4,	+	2/2	
39	PH	m. 27	31	15	21	27	222	94	2,3600	11	13^{15}			1/2	
40	KH	m. 25	63	21	10	16	173	110	1,570	12	13^{45}		+	+	
41	HE	m. 26	55	35	32	25	250	147	1,700	12^{30}	14^{30}	4,	10/d	+	Angina Targophagin

Nr	N	A	N_s	C_s	C_5	C_{15}	TZ	AZ	TZ/AZ	AE	VZ	AM	Nik	Alk	S
42	MR m.	32	25	11	17	19	151	72	2,100	13	15^{20}		10/d	3/2	4 Wo. 10 Togal pro Tg. Gastritis Ulkusbl.
43	ML m.	27	58	27	25	19	222	129	1,720	12^{45}	14^{45}			+	
44	HR m.	24	40	22	5	3	300	70	4,300	12^{45}	14^{35}	4,		+	
45	RH m.	24	64	1	0	24	188	89	2,120	12^{30}	14^{30}			2/2	
46	KR m.		41	13	0	6	195	60	3,240	11	13^{15}	6,	+	2/2	
47	SP m.	28	54	16	28	62	226	160	1,410	11	13^{30}	4,	20/d	1/2	Mutter 10
48	WC w.	25	49	30	22	10	282	111	2,540	11	13^{15}		20/d	1/2	
49	BR m.		48	24	9	12	312	93	3,360	12	14	5,			
50	HM m.	24	69	33	36	49	206	187	1,110	12^{15}	14			1/2	
51	BR m.	26	59	71	24	38	280	192	1,460	11^{15}	13^{15}				
52	SG w.	24	72	24	20	23	236	139	1,700	11	13^{05}	2,	+	+	

Patienten von Willebrand-Jürgens-Syndrom

Nr	N	A	N_s	C_s	C_5	C_{15}	TZ	AZ	TZ/AZ	AM	S
1	GD	m. 44	57	35	60	38	187	190	1,000	siehe Karteiblatt	
2	JP	m. 21	45	56	70	42	302	213	1,42	5,6,9,	
3	OG	w. 18	59	18	12	9	256	98	2,62	2,4,5,	Hämaturia inserta
4	UG	w. 16	13	10	13	0	197	36	5,47	5,4,7,	
5	CF	m. 70	31	31	17	24	132	103	1,28	1,9,	Darmblutungen
6	WO	m. 33	62	35	12	26	258	135	1,920	1,4,6,	
7	SG	w. 33	35	27	4	33	346	99	3,50	1,6,	Bruder "Bluter"
8	RB	w. 28	26	16	13	35	346	80	4,20	2,6,	
9	GT	m.	28	58	12	31	217	129	1,68		
			55	43	3	15	217	129	1,68		nach Cohn I Transfusion
10	GC	w. 24	23	54	19	19	175	115	1,50		siehe Kartei
11	GB	w. 20	16	9	0,1	11	176	36	4,90		siehe Kartei

IV. LITERATURVERZEICHNIS

1 ADELSON,E.: RHEINGOLD, J.: Platelet as a Sponge: a Review. Blood Bd: 17 S: 767 1961

2 ARDLIE, N.: GLEW, C: SCHWARTZ: Influence of catecholamines on nucleotide-induced platelet aggregation. Nature Bd: 212 S:415 1966

3 BALETTE,E.: "De l'action du salicylate de soude sur l'uterus" These, Paris, 1883

4 BEAUMONT, IL.: WILLIE, A.: LENEGRE, J.: Influence de l'acide acetyl-salicylque sur l'hemostase Bull. mem. soc. med. op. Paris Bd: 71 S: 1077 1955

5 BENETT, P.N.: Observations on the Measurement of the Platelet Adhesiveness with the Glassbead Column Technique Scand.J.Haemat. Bd: 5 S: 428 1968

6 BLOMBÄCK, B.: RATNOFF, D.: Platelet Adhäsion Tests Subcommittee on Platelet Glass Adhäsion

7 BORCHGREVINK,C.F.: A method for measuring platelets adhesiveness in vivo Acta Med. Scand., Bd: 168 S: 157 1960

8 BORCHGREVINK,C.F.: Platelet adhäsion in vivo in patients with bleeding disorders Acta Med. Scand. Bd: 170 S: 231 1961

9 BORN, G.V.R.: Aggregation of Blood Platelets by Adenosine Diphosphate and its Reversal Nature Bd: 194 S: 927 1962

10 BORN, G.V.R.:
MILLS, D.C.B.:
ROBERTS, G.C.K.
Potentiation of platelet aggregation by adrenaline.
J. Physiol.
Bd.: 191 S: 43 1967

11 BORN, G.V.R.:
The influence of adrenaline on platelet aggregation. In: Platelets in Hemostasis.
Exper.Biol.Med. 3: 7 Karger, Basel, 1968

12 BOUNAMEAUX, Y.:
L-accolement des plaquettes aux fibres sousendothéliales
Compt. rend. Soc. de Biol.
Bd: 153 S: 865 1959

13 BOUNAMEAUX, Y.:
CAUWENBERGE,v.H.:
Action de la cortison, de l'ACTH et du salicylate de soude sur les thrombocytes et la coagulation sanguine.
Sang
Bd: 25 S: 889 1954

14 BRECHER, G.:
CRONKITE,E.P.
Morphology and Enumeration of Human Blood Platelets.
J.Appl.Physiol.
Bd: 3 S: 365 1950

15 BREDDIN, K.:
BAUKE, J.
Thrombozytenagglutination und Gefäßkrankheiten
Blut
Bd: 11 S: 144 1965

16 O'BRIEN, J.R.:
Effects of salicylates on human platelets Lancet
Bd: 1 S: 1431 1968

17 O'BRIEN, J.R.:
Aspirin and platelet aggregation
Lancet
Bd: 1 S: 204 1968

18 O'BRIEN, J.R.:
Effect of anti-inflammatory agents on platelets
Lancet
Bd: 1 S: 894 1968

19 O'BRIEN, J.R.: Effects of salicylates on human platelets
Lancet
Bd: 1 S: 779 1968

20 BRÜGEL, B.: v. Willebrand-Jürgens-Syndrome
Inaug. Diss. München 1966

21 CANAD.MED. ASS.J.: Acetylsalicylic Acid Poisoning.
Bd: 97 S: 303 1967

22 CRONENBERG, S.: Platelet adhesiveness in v.
NILSSONI, M. Willebrand's disease
Proc. 10th Congr.Europ.Soc.Haemat.
Strasbourg 1965
Part II,p.1159 - Karger,Basel 1967

23 DAVIES,D.T.P.: Salicylates,platelets and adenine
HUCHES, A. nucleotides Naunyn Schmiedeberg
TONKS,R.S. Arch.Ecp.Path.
Bd: 259 S: 163 1968

24 EBERTH J.C.: Exp. Untersuchungen über Thrombose
SCHIMMELBUSCH,C. Virchows Archiv f.path. Anatomie
Bd: 103 S: 39 1886

25 EVANS, G.: The effect of acetylsalicylic
et al acid (aspirin) on platelet function.
Abstr. 3rd Conf.on Platelets,
Oak Ridge
Blood
Bd: 30 S: 550 1967

26 FEARNLEY, G.R.: Effect of beer on blood fibri-
nolytic aktivity
Lancet
Bd: 1 S: 573 1960

27 GAARDER, A.M.: Adenosine diphosphate in red
cells as a factor in the
adhesiveness of human blood
platelets.
Nature
Bd: 192 S: 531 1961

28 GRISOLIA, S.: et al
Inactivation of enzymes by aspirin and salicylates
Nature
Bd: 219 S: 1952 1968

29 GROSSPETER,K.:
Untersuchungen zur Methodik der Bestimmung der dynamischen Thrombocytenadhäsion in vitro bei Gesunden und Patienten mit von Willebrand-Jürgens-Syndrom.
Inaug.-Dissertation, München 1968

30 HARRISON, M.F.G.: MITCHELL J.R.A.
Influence of red blood cells on platelet adhesiveness
Lancet
Bd: 2 S: 1163 1966

31 HARRISON M.J.G.: et al
The Effect of White Cells on Platelet Aggregation
Thromb. Diath. Haemorrh.
Bd: 16 S: 105 1966

32 HELLEM, A.J.:
The adhesiveness of human blood platelets in vitro
Oslo University Press, 1960

33 HOLDRINET, A.: EWALS, M. HAANEN, C.
Platelet function and von Willebrand's disease,
Lancet
Bd: 1 S: 1150 1968

34 HUBRICH, J.:
Modellversuche zur Pathogenese der Thrombose vom Gesichtspunkt der Thrombozyten-Adhäsion
Inaug. Diss. München 1958

35 HUME, M.:
Platelet entrapment in glass spheres: clinical and experimental application.
Annals of Surgery,
Bd: 166 S: 1967

36 v.INGERSLEBEN,M.:
Über den Einfluss einiger alkoholischer Getränke auf die spontane Fibrinolyse in vivo
Inaug. Diss. München 1969

37 JERUSHALMY, Z.: ZUCKER, M.B. Some effects of fibrinogen degradation products (FDP) on blood platelets. Thrombos. Diathes. Haemorrh. Bd: 15 S: 413 1966

38 JÜRGENS, J.: The platelet aggregation defect in the von Willebrand-Jürgens-Syndrom on the Aaland islands. The possible existence of an "Anti-Willebrand-Factor" Hémostase Bd: 6 S: 225 1966

39 KÄSER-GLANZMANN,R: LÜSCHER, E.F. The Mechanism of Platelet Aggregation in Relation to Hemostasis, Thromb. Diath. haemorrh. Bd: 7 S: 480 1962

40 KLESZYNSKI,R.R.: BASTIAN, J.W. Effects in rats of aspirin, phenylbutazone and clofibrate on collagen induced platelet aggregation. Fed.Proc. Bd: 27 S: 2 1968

41 LEHMANN, W.: et al The platelet function of the thrombopathy on the Aaland Islands Thromb. Diath. Haemorrh. Bd: 12 S: 148 1964

42 LÜSCHER, E.F.: Platelet aggregation, agglutination, adhäsion and viscous metamorphosis. Thromb. Diath. Haemorrh. Bd: 13 S: 297 1964

43 LÜSCHER, E.F.: Report of the Subcommittee on Current Concepts of Hemostasis. Thrombos. Diath. Haemorrh. Bd: 26 (Suppl.) S: 323 1967

44 MACMILLAN, D.C.: Secondary Clumping effect in human citrated platelet-rich plasma produced by ADP and adrenaline. Nature Bd: 211 S: 140 1966

45 MARX F.J.: Elektronenmikroskopische und hämostaseologische Untersuchungen bei einem Typus von v. W.J.S. zugleich ein Beitrag zur intrafamiliären Variation der Symptomatik.
Inaug. Diss. München 1969

46 MARX, R.: Über eine Methode zur vergleichenden quant. Bestimmung der Thrombozytenadhäsivität an blutfremden Oberflächen unter gleichzeitiger Erfassung der relativen Blutviskosität.
Blut
Bd: 3 S: 247 1957

47 MARX, R.: Über den Einfluss der Erythrozyten auf die Thrombozytenadhäsion und-agglomeration
Fol. haematol. Neue Folge
Bd: 6 S: 237 1961

48 MARX, R.: Wichtige, inravaskuläre, diffuse Mikrokoagulationen und ihre Folgen.
Vortrag anlässlich der III. Deutschen Klinikertage in München, 1967

49 MARX, R.: Der Thrombozyt
J.F.Lehmanns Verlag München 1969

50 MILLER, W.S.: SMITH, J.G. Effect of acetylsalicylic acid on lysosomes.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.
Bd: 122 S: 634 1966

51 MILLS, D.C.B.: ROBERTS, G.C.K. Membrane active drugs and the aggregation of human blood platelets.
Nature
Bd: 213 S: 35 1967

52 MORRIS, C.D.W.: Acetylsalicylic acid and platelet stickiness
Lancet
Bd: 1 S: 279 1967

53 NIEWIAROWSKI, S.: Platelet aggregation by ADP and
THOMAS, D.P. thrombin.
Nature
Bd: 212 S: 1544 1966

54 NILSSON, I.M.: von Willebrand's Disease and its
et al Correction With Human Plasma
Fraction 1-0
Acta med. Scand

55 ÖDEGAARD, A.E.: ADP-induced platelet adhesiveness
et al as diagnostic test in v.Willebrand's
disease Thromb. Diath. Haemorrh.
Bd: 11 S: 23 1964

56 ÖDEGAARD, A.E.: Investigations on adenosine diphos-
phate (ADP) induced platelet
adhesiveness in vitro. Part II The
inactivation of ADP in plasma.
Thromb. Diath. Haemorrh.
Bd: 11 S: 317 1964

57 PIERSON, R.N.: Aspirin and gastrointestinal bleeding
et al Amer. J.Med.
Bd: 31 S: 259 1961

58 QUICK, A.J.: Salicylates and bleeding. The aspirin
tolerance test.
Amer. J.Med. Sei.
Bd: 252 S: 265 1966

59 QUICK, A.J.: Aspirin and platelet stickiness.
Lancet
Bd: 1 S: 386 1967

60 SAHUD, M.A.: Platelet Dysfuction-Differentiation
AGGELER, P.M. of a Newly Recogniced Primary Type
From That Produced by Aspirin
New. England J. of Med.
Bd: 280 S: 9 1969

61 SALZMAN, E.W.: Measurement of platelet adhesiveness:
simple in vitro technique demonstra-
ting abnormality in von Willebrand's
disease
J.Lab.Clin.Med.
Bd: 62 S: 724 1963

62 SPAET, T.H.:
ZUCKER, M.B.
Mechanism of platelet plug formation and role of adenosine diphosphate.
Am.J.Physiol.
Bd: 206 S:1267 1964

63 SPAETH, Th.H.:
LEJNICKS, I.
Studies on the mechanism whereby platelets are clumped by ADP.
Thrombos. Diathes.haemorrh.
Bd: 15 S: 36 1966

63 STRAUSS, H.S.:
BLOOM, G.E.
v.Willebrand's disease. Use of a platelet-adhesiveness test in diagnosis and family inverstigation
New. Eng. J.Med.
Bd: 273 S: 171 1965

64 SCHWEIGHART, E.: Studien über Thrombozyten-Agglutination und Thrombozyten-Agglutinationstendenz.
Inaug. Diss. München 1957

65 THOMAS, D.P.: Effect of actecholamines on platelet aggregation caused by thrombin.
Nature
Bd: 215 S: 298 1967

66 VAINER, H.:
CAEN, J.P.
A useful photometric test for the diagnosis of v.Willebrand's disease.
J.clin.Path.
Bd: 17 S: 191 1964

67 WATSON,R.M.:
PIERSON, R.N.
Effect of anticoagulant therapy upon aspirin-induced gastrointestinal bleeding.
Circulation
Bd: 24 S: 613 1961

68 WEISS, H.J.: Use of Plasma and Plasma Fractions in the Treatment of a Patient with v. Willebrand's Disease,
Vox Sang.
Bd: 7 S: 267 1962

69 WEISS, H. J.: ALEDORT, L.M.
Impaired platelet connective tissue reaction in man after aspirin ingestion.
Lancet
Bd: 2 S: 495 1967

70 WEISS, H.J.:
The effect of clinical dextran on platelet aggregation, adhesion and ADP release in man: In vivo and in vitro studies.
J.Lab.clin.Med.
Bd: 69 S: 37 1967

71 WEISS, H.J. :
The effect of salicylates on the hemostatic properties of platelets in man.
J.clin.Invest.
Bd: 47 S: 2169 1968

72 WHITE, J.G.:
New developments in platelet ultrastructural research. Abstr. 3rd Conf. on Platelets, Oak Ridge
Blood
Bd: 30 S: 539 1967

73 WHITE, J.G.:
Fine structural Alterations induced in Platelets by ADP
Blood
Bd: 31 S: 5 1968

74 WIDMER, K.:
Studien zur Beeinflussung der Thrombozyteneigenschaften, Adhäsion, Evolution und Agglomeration in Vitro.
Inaug. Diss. München 1968

75 ZEMANEK, E.:
Beeinflussung der Blutungszeit durch Aspirin bei Gesunden und bei Patienten mit dem v.W.J.S.
Inaug. Diss. München 1969

76 ZUCKER, M.B.: PETERSON, J.
Serotonin, platelet factor 3 activity, and platelet aggregating agent released by adenosine diphosphate. Abstr. 3rd Conf. on Platelets, Oak Ridge.
Blood
Bd: 30 S: 556 1967

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. R. Marx gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas, für die Bereitschaft, jederzeit geduldig und verständnisvoll auf die Problematik aufgetretener Fragen eingegangen zu sein und für das Bemühen, zu deren Lösung durch Anregungen und Ideen beigetragen zu haben.

Herrn Prof. Dr. H. Schwiegk danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Allen Kollegen und Kolleginnen die sich für unsere Versuchsserie zur Verfügung stellten, sage ich herzlichen Dank.

Den Mitarbeitern von Prof. Marx schulde ich Dank für ihre freundliche Bereitschaft, mir bei der Durchführung der Untersuchungen zu helfen. Ohne dieses Entgegenkommen wäre der Ablauf der Untersuchungen oft in Frage gestellt gewesen.

Meiner Frau sage ich herzlichen Dank für die Mühe, Geduld und Hilfe, die sie den Vorbereitungen dieser Arbeit widmete und für die stille Toleranz, die sie den oft langen Abenden im Labor entgegengebracht hat.

Mein Lebenslauf

Am 9. Jan. 1943 erblickte ich als viertes Kind meiner Eltern, des Beamten Rudolf Heilmann und der Kaufmannstochter Maria Heilmann (geb. Ketterl), in München das Licht der Welt, in einer Zeit, die vom Chaos des Krieges geschüttelt war. Die Wirren dieser Tage verschlugen die Familie nach Viechtach (Bayr. Wald), nachdem unsere Wohnung in München völlig zerstört wurde. Dort besuchte ich die ersten 5 Jahre der Volksschule, ehe meinen Vater, der erst 1947 aus dem Krieg zurückkam, eine Versetzung an die Oberfinanzdirektion nach München führte. Ab 1954 besuchte ich die Gisela-Oberrealschule an der ich im Juli 1963 die Reifeprüfung mit Erfolg ablegte.

Meine Absicht, Medizin zu studieren mußte ich für 12 Monate zurückstellen, da ich im Oktober 1963 zum Grundwehrdienst der Bundeswehr eingezogen wurde.

Das Medizinstudium nahm ich im Wintersemester 1964/65 auf, nachdem ich die Hürde der Zulassungsbeschränkung, die es an der Ludwig-Maximilians-Universität gab, dadurch nehmen konnte, daß ich eine Leistungsprüfung in Physik, Chemie und Anatomie bestand.

Die Naturwissenschaftliche Vorprüfung brachte ich im Oktober 1965, die ärztliche Vorprüfung im Oktober 1967 hinter mich.

Die schöne und interessante Zeit, die ich als Student in München verbringen konnte und die Eheschließung mit Fräulein Ursula Muhr (April 1967), die ich von gemeinsam verbrachten Kindertagen her kenne, erleichterten mir die Entscheidung, auch meiner alma mater treu zu bleiben und die klinischen Fächer in München zu studieren.

Das klinische Studium war es auch, das mich zu Professor R. MARX führte, dessen Fülle ärztlicher Erfahrungen und Kenntnisse mir die verwirrende Vielfalt klinischer Erscheinungen am Krankenbett nahebrachte und in das Licht klarer Zusammenhänge rückte.

Diesem Unterricht verdankte ich auch den Entschluß, die vorliegende Dissertation unter der Leitung von Prof. R. MARX durchzuführen; vom 23.9.1968 bis zum Juli 1969 führte ich die notwendigen Untersuchungen im Hämostaseologischen Labor der 1. Med. Univ. Klinik durch.